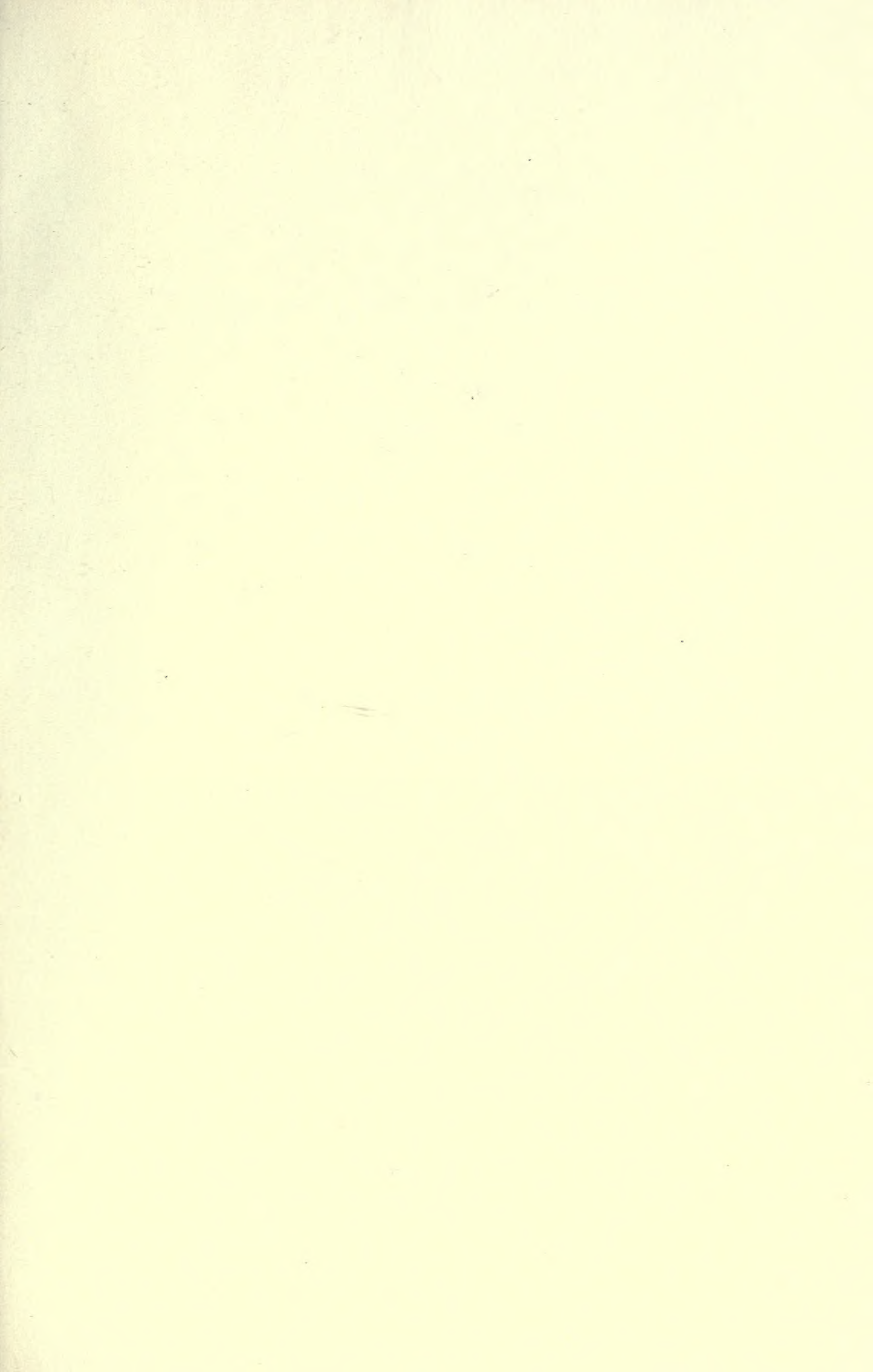

3 1761 04908885 9









Die Experimentelle Bakteriologie

und die

Infektionskrankheiten

mit

besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre.

Ein Lehrbuch

für

Studierende, Ärzte und Medizinalbeamte

von

Dr. W. Kolle,
Direktor des Institutes für experimentelle Therapie, o. Honorarprofessor an der Universität Frankfurt a. Main

und

Dr. H. Hetsch,
Professor, Generaloberarzt a. D. Wissenschaftl. Mitglied des Institutes für experimentelle Therapie in Frankfurt a. Main.

Sechste, umgearbeitete Auflage.

Zweiter Band.

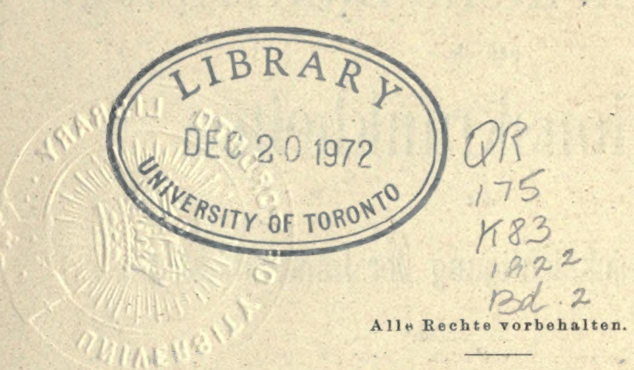
Mit 73 größtenteils mehrfarbigen Tafeln, 135 Abbildungen im Text und 5 Kartenskizzen.

Urban & Schwarzenberg

BERLIN
N., Friedrichstraße 105 b.

WIEN
I., Mahlerstraße 4.

1922.



Französische Übersetzung von Dr. Carrière-Bern, Atar S. A.-Genf.

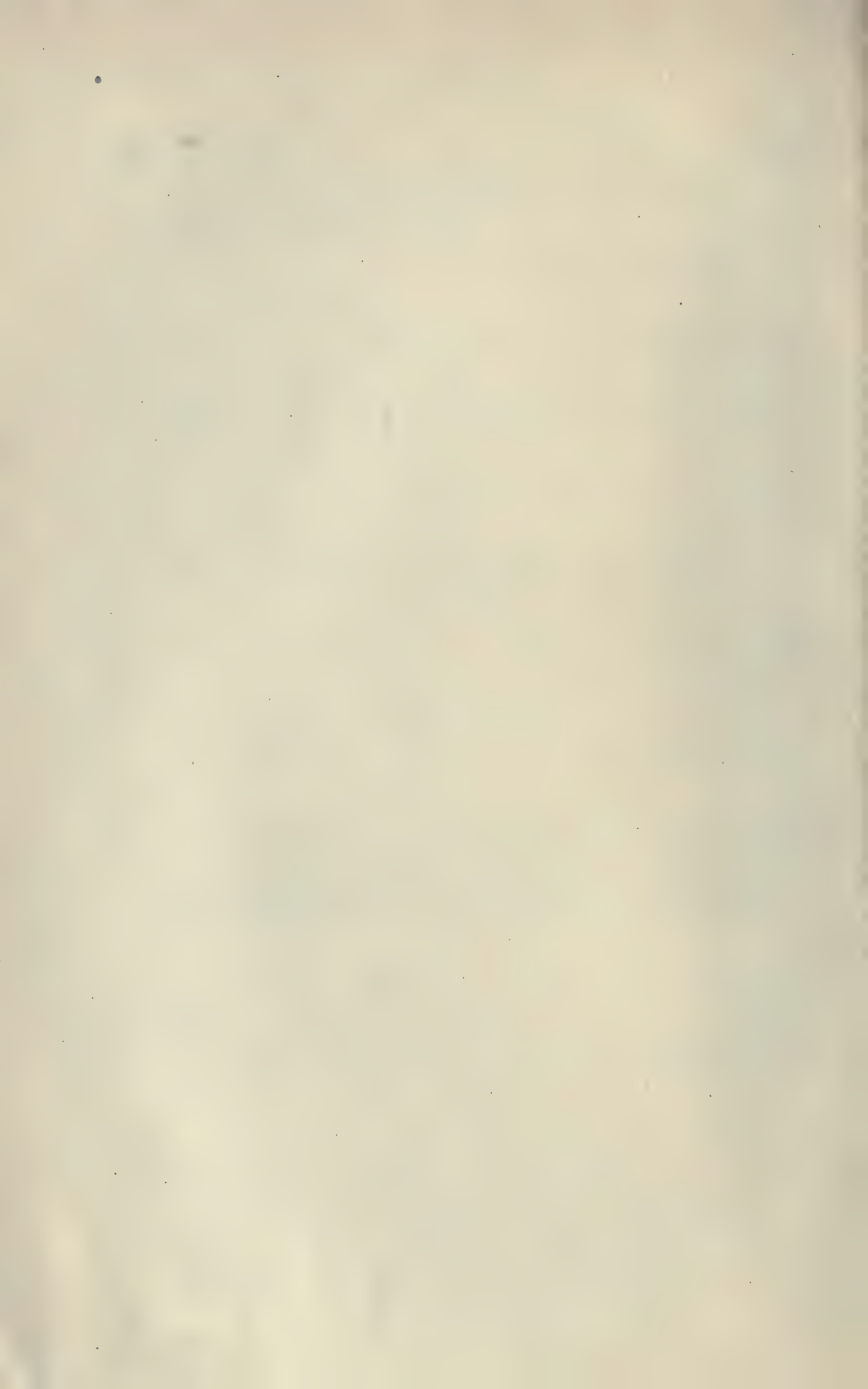
Italienische Übersetzung von Prof. De Blasi, Società Editrice Libraria, Mailand.

Spanische Übersetzung im Verlage „Editorial Saturnino Calleja“ S. A. Madrid.

Russische Übersetzung in W. S. Ettingers Verlag, St. Petersburg.



Inhaltsverzeichnis. — II. Band.



38. VORLESUNG.

Diphtherie.

Geschichtliches.

Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, daß die Diphtherie bereits im Altertum ihre Opfer unter den Menschen gefordert hat. So erwähnt *Hippokrates* eine bösartige Form der Angina und sagt von ihr, daß sie besonders im Kindesalter zu fürchten sei. Von manchen Autoren werden diese Angaben allerdings nicht auf Diphtherie bezogen. Auch *Aretaeus* von Kappadozien beschreibt eine Krankheit, die wohl im allgemeinen auf Diphtherie, wie wir sie heute abgrenzen, zutrifft. Sie wurde von ihm als ägyptisches oder syrisches Geschwür bezeichnet, weil sie in Syrien und Ägypten besonders verbreitet war und von hier aus gelegentlich nach Europa eingeschleppt wurde. Die erste Beschreibung einer Epidemie im westlichen Europa stammt aus dem Beginn des 6. Jahrhunderts. Von da ab scheint die Diphtherie in Europa nicht mehr verschwunden zu sein, wenn auch epidemische Ausbreitung mit epidemiefreien Zeiten häufig wechselten. Im Mittelalter erweckte die italienische Ärzteschule und später *Morgagni* das besondere Interesse der Ärzte an der Diphtherie. Gegen Ende des 16. und besonders im Anfang des 17. Jahrhunderts herrschte in Spanien eine sehr mörderische Epidemie, die vornehmlich Kinder, aber auch Erwachsene ergriff und unter der Bezeichnung „morbo soffocante“ bei den italienischen Ärzten vielfach Erwähnung findet.

Klinisch und pathologisch-anatomisch wurde die Diphtherie zuerst von dem englischen Arzte *Sydenham* genauer studiert. Seine Beschreibungen passen allerdings zum Teil auch auf andere Krankheitsformen, die sicher mit der Diphtherie nichts zu tun haben. Er faßte die Krankheit als eine rein lokale Affektion des Rachens auf und mußte an dieser irrigen Meinung scheitern, als er ein klinisches Bild der Diphtherie entwerfen wollte. Auch im Laufe des 17. und 18. Jahrhunderts ist man in der Erforschung nicht viel weiter gekommen. Es lag das vor allem daran, daß man die Angina maligna und den sogenannten Krupp voneinander trennen wollte. Erst *Bretonneau* war es vorbehalten, die Zusammengehörigkeit und ätiologische Einheit beider Krankheiten nach dem damaligen Stande der Wissenschaft zu beweisen. Er bezeichnete die Krankheit, die wir heute Diphtherie nennen, als Diphtheritis, d. h. eine Entzündung der διφθέρα (Gerbhaut), die sich bei den diphtherischen Erkrankungen des Rachens und Larynx bildet. *Bretonneau* erkannte auch, daß die sogenannte „Scharlachdiphtheritis“ eine andere Ätiologie hat und von der echten Diphtherie abzugrenzen ist, und faßte sie bereits als eine Begleiterscheinung der Scharlachinfektion auf. *Trousseau* führte zuerst das Wort „Diphtherie“ ein und brachte dadurch zum Ausdruck, daß es sich nicht um einen lokalen Prozeß, um die Entzündung einer auf der erkrankten Schleimhaut gebildeten Membran handle, sondern um eine allgemeine Erkrankung, die ihre Eintrittspforte im Rachen hat. Er kam schon zu der richtigen Auffassung, daß von dieser Eintrittspforte aus die supponierten Erreger in die Schleimhaut und in die Tiefe des Gewebes der Tonsillen eindringen und von hier aus durch ihre Giftwirkung das Krankheitsbild der Diphtherie hervorrufen.

Auf die raschen Fortschritte, welche die pathologische Anatomie im 18. und 19. Jahrhundert machte, ist es wohl zurückzuführen, daß das über der Diphtherie lagernde Dunkel während dieser Zeit vorwiegend von den Anatomen zu lichten versucht wurde. Es entstand um diese Zeit ein Streit über das Zustandekommen

der diphtherischen Membran. Die Pathologen, namentlich *Virchow*, wollten Unterschiede zwischen den bei Krupp und den bei Diphtherie gebildeten Membranen festgestellt haben und befürworteten daraufhin aufs neue eine Trennung beider Krankheitsprozesse. *Virchow* unterschied bekanntlich 3 Entzündungsformen, die katarrhalische, die kruppöse und die diphtherische. Bei der kruppösen Form der Entzündung bilden sich leicht ablösbare Membranen, während bei der diphtherischen die Membranen mit der Unterlage zusammenhängen, so daß sie nur mit Gewalt unter Trennung der Gewebskontinuität losgelöst werden können. Das Spezifische der diphtherischen Entzündung sollte die Nekrose der Schleimhaut vor der Membranbildung sein, während die kruppösen Membranen im wesentlichen durch eine Ausschwitzung von Fibrin zustande kommen. Diese Trennung von Krupp und Diphtherie, die vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkte aus gerechtfertigt erscheinen mag, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Schon bevor *R. Koch* die festen Nährböden entdeckt hatte, suchte man experimentell an Tieren die Frage zu klären, inwieweit die Entstehung der kruppösen oder diphtherischen Entzündung verschiedenen Krankheitsformen beim Menschen entspricht, aber diese Versuche haben ebensowenig zur Entscheidung der pathologisch-anatomischen Streitfrage geführt, wie sie die Ätiologie der Krankheit aufgeklärt haben. Man war im Gegenteil auf Grund dieser Versuche eher geneigt, die Diphtherie gar nicht als eine spezifische Infektionskrankheit mit einheitlicher Ätiologie aufzufassen und ihre Entstehung vielmehr der Wirkung verschiedener Bakterien zuzuschreiben. Daß dieser Standpunkt von den Klinikern lange verfochten wurde, geht aus den Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden im Jahre 1883 hervor. *C. Gerhardt* faßte auf Grund der stattgefundenen Diskussion die Anschauungen der Mehrzahl der dort anwesenden Ärzte in die Worte zusammen, daß „nicht gerade eine Pilzform, sondern daß mehrere Diphtherie erzeugen können und die Unterschiede der Erkrankungsformen wesentlich in diesen verschiedenen Pilzformen begründet sind".

Um diese Zeit trat *Klebs* mit der Beobachtung an die Öffentlichkeit, daß in den Schnitten durch Diphtheriemembranen ziemlich konstant eigenartige Stäbchen gefunden würden. Es ist wohl kaum zweifelhaft, daß *Klebs* hier die Diphtheriebazillen gesehen hat. Es war ihm bei dem damaligen Stande der Wissenschaft jedoch nicht möglich, ihre ätiologische Bedeutung zu beweisen. Diese wurde schon wahrscheinlicher, als es *Koch* gelang, die Morphologie dieser Stäbchen durch mikrophotographische Aufnahmen genauer zu präzisieren und dadurch gewisse differentialdiagnostische Anhaltspunkte zu geben.

Auf *Koch*s Anregung hin unternahm es *Löffler*, diese in den Diphtheriemembranen nachgewiesenen Stäbchen näher zu studieren und durch Benutzung der neuen Methoden ihre ätiologische Bedeutung nachzuweisen. Es gelang ihm im Jahre 1884 bei zahlreichen Fällen von Diphtherie, die gleichen Bakterien, die *Koch* in Mikrophotogrammen gefunden hatte, zu züchten. Er fand sie in typischen Fällen häufig in Reinkultur, meist aber daneben auch Streptokokken und andere Bakterien. Obwohl er durch Kontrolluntersuchungen bei Geflügel- und Kälberdiphtherie — Krankheiten, die von der menschlichen Diphtherie völlig verschieden sind — und bei andersartigen Erkrankungen des Menschen, z. B. der Scharlachdiphtherie, die Spezifizität des Diphtheriebazillus für die Diphtherie nachweisen konnte, drückte er sich doch über die ätiologische Bedeutung der Bazillen recht vorsichtig aus, weil er auch in der Mundhöhle gesunder Menschen durch das Züchtungsverfahren Diphtheriebazillen gefunden hatte. Die Nachprüfung dieser Angaben und das nähere Studium der Diphtherie haben die *Löffler*schen Befunde durchaus bestätigt. Dadurch kann aber die ätiologische Bedeutung der *Löffler*schen Bazillen für die Diphtherie nicht erschüttert werden.

Ein weiterer Fortschritt in unseren Kenntnissen vom Wesen der Diphtherie wurde erzielt, als es *Roux* und *Yersin* sowie unabhängig von ihnen *Löffler* gelang, das krankmachende Agens der Diphtheriebazillen, das Diphtherietoxin, in flüssigen Kulturen nachzuweisen. Damit war *Behring* die Möglichkeit gegeben, durch zielbewußte Untersuchungen ein Heilmittel für diese Krankheit zu finden. Denn dieses, das Diphtherieantitoxin, kann nur dadurch gewonnen werden, daß Tiere mit dem Diphtherietoxin immunisiert werden. Durch die Erfolge, die das Diphtherieantitoxin als Heilmittel erzielt hat, ist zugleich der Kreis der Beweisführung für die alleinige ätiologische Bedeutung des Diphtheriebazillus für die Diphtherie des Menschen geschlossen worden. Auf die Geschichte der Serumtherapie der Diphtherie soll später noch kurz eingegangen werden.

Klinische Formen der Diphtherie.

Die **klinischen Erscheinungen** und der **Verlauf** der Diphtherie sind sehr verschieden und in erster Linie natürlich vom primären Sitz der Infektion abhängig.

Rachendiphtherie.

Weitaus am häufigsten ist die **Rachendiphtherie.** *Baginsky* unterschied 1. die einfache lokalisierte diphtherische Affektion, 2. die diphtherische, durch Toxine bedingte Allgemeinerkrankung und 3. die septische Diphtherie. Eine strenge Auseinanderhaltung dieser drei Krankheitsformen ist nicht möglich, aber im großen und ganzen liefert auch heute noch diese Einteilung brauchbare Anhaltspunkte für die Besprechung des klinischen Verlaufes der Krankheit. Als weitere Form käme noch die maligne oder foudroyante Diphtherie hinzu.

Bei der einfachen lokalisierten diphtherischen Affektion pflegen die Allgemeinerscheinungen gering zu sein. Es besteht mäßiges Fieber und Pulsbeschleunigung. Die Patienten klagen über Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Halsschmerzen, namentlich beim Essen. Betrachtet man den Rachen, so zeigt sich ein grauweißer Belag, der bis in die Buchten der Tonsillen hineingeht. Meist finden sich auch an den Gaumenbögen und den angrenzenden Teilen des Pharynx Beläge, die nur unter Erzeugung von Blutungen und Substanzverlusten abzulösen sind. Die Lymphdrüsen des Halses sind leicht geschwollen. Sobald sich die Membranen von selbst abgestoßen haben, pflegt die Temperatur zur Norm abzufallen. Wir haben hier also das Bild einer verhältnismäßig leichten Erkrankung vor uns, die im wesentlichen nur lokale Erscheinungen setzt. Die leichten und leichtesten Formen der Diphtherie verlaufen nicht immer so typisch, sondern zuweilen unter Erscheinungen der Angina follicularis oder lacunaris und können nur durch die bakteriologische Untersuchung als echte Diphtherie diagnostiziert werden.

Bei der diphtherischen Allgemeinerkrankung ist das Fieber von Anfang an hoch. Der Kranke ist sehr unruhig und wird von Delirien gequält, der Puls ist stark beschleunigt. Die Lokalerscheinungen sind viel stärker, der Prozeß hat von vornherein die Neigung, sich im ganzen Rachenraum und von dort auf den Larynx und die Nase auszubreiten (s. S. 640). Infolgedessen kommt es zu dyspnoischen Erscheinungen. Der Puls wird klein und unregelmäßig, es entsteht Atemnot und Zyanose, und durch Suffokation oder die Wirkung des Diphtherietoxins auf das Herz tritt der Tod ein.

Bei der septischen Diphtherie ist das Krankheitsbild von vornherein noch erheblich schwerer. Die Beläge im Rachen breiten sich aus und zersetzen sich zu nekrotischen, stinkenden Gewebsfetzen, die unter Bildung von tiefgehenden Substanzverlusten an Tonsillen und Pharynx abgestoßen werden. Charakteristisch ist die Neigung zu Blutungen der Haut und der Schleimhäute. Das Wesentliche beim Zustandekommen der septischen Diphtherie ist die Wucherung und Mitbeteiligung von virulenten Streptokokken zunächst in den Tonsillen.

Die Streptokokken, die entweder zusammen mit den Diphtheriebazillen auf die Mandeln übertragen wurden oder auf diesen bereits vorhanden waren, als die Diphtherieinfektion erfolgte, dringen in dem durch die Diphtheriebazillen und deren Toxine geschädigten Gewebe in die Tiefe vor. Die nächstgelegenen Drüsen werden infiziert, und häufig kommt es, wenn die Widerstandsfähigkeit des Körpers durch die Wirkung des Diphtherietoxins mehr und mehr gebrochen ist, zu einer allgemeinen Sepsis. Die Streptokokken werden durch das Blut in alle Organe des Körpers ver-

breitet und vermehren sich in ihnen. Seit der Anwendung des Diphtherie-Heilserums werden diese septischen Diphtherieerkrankungen seltener beobachtet. Man kann daraus wohl den Schluß ziehen, daß die Widerstandsfähigkeit des Körpers größer bleibt, wenn die Gifte des Diphtheriebazillus durch das Diphtherie-Antitoxin abgefangen werden, und daß dadurch das Eindringen der Streptokokken ins Blut verhindert wird.

Beim Zustandekommen der sogenannten foudroyanten Diphtherie oder Diphtheria gravissima sind zweifellos mehrere Faktoren, die gleichzeitig zusammentreffen, beteiligt: sehr virulente und stark Toxin erzeugende Diphtheriebazillen, Mischinfektion mit virulenten Streptokokken und endlich eine starke Empfänglichkeit der infizierten Individuen für die Diphtherietoxine. Diese maligne Diphtherie verläuft sehr rasch, zuweilen unter dem Bilde der hämorrhagischen Diathese, und führt zu Blutungen aus den Schleimhäuten des Mundes, Rachens und der Nase. Die direkte Todesursache pflegt Herzstillstand zu sein.

Eine sehr häufige und gefährliche Komplikation stellt die Ausbreitung des Diphtherieprozesses auf **Larynx** und **Trachea** dar; durch die Membranbildung und Schwellung der Kehlkopfschleimhaut treten dann oft sehr bedrohliche Erscheinungen der Larynxstenose auf. Wenn durch Ausdehnung des diphtherischen Prozesses per continuitatem oder durch Aspiration bazillenhaltigen Materials auch die feineren Verästelungen im Bronchialbaum infiziert werden, bilden sich kleine bronchopneumonische Herde, die über die ganze Lunge verteilt oder auf einzelne Lappen beschränkt sein können. Die diphtherische Lungenerkrankung führt fast stets zum Tode.

Nasendiphtherie.

Die Eintrittspforte der Diphtheriebazillen liegt aber nicht immer im Rachen, sondern häufig auch in der Schleimhaut der Nase. Auch bei der **Nasendiphtherie** kommt es oft zur Bildung dicker Membranen, weshalb man diese Erkrankungsform auch als Rhinitis fibrinosa bezeichnet hat. Bei Kindern ist die diphtherische Rhinitis außerordentlich gefürchtet, weil sie nicht nur als akutes Leiden eine erhebliche Mortalität aufweist, sondern häufig auch zu einem chronischen Verlaufe neigt. Die Nasendiphtherie braucht aber keineswegs immer schwere Erscheinungen zu bedingen. Die systematischen bakteriologischen Untersuchungen, die in neuerer Zeit in der Umgebung von Diphtheriekranken ausgeführt wurden, haben gezeigt, daß sehr häufig auch eine leichte, unter dem Bilde des Schnupfens verlaufende Nasenerkrankung ätiologisch durch den Diphtheriebazillus bedingt sein kann, und ferner, daß ein solcher Schnupfen gar nicht selten der Rachendiphtherie vorausgeht. Nicht nur bei Kindern kommt dies vor, sondern auch bei Erwachsenen. In Epidemiezeiten wird das allgemeine Krankheitsbild, das in der Regel doch schwerere Allgemeinerscheinungen aufweist, als sie dem gewöhnlichen Schnupfen zukommen, hier einen Diphtherieverdacht begründen. Auf die epidemiologische Bedeutung dieser leichten Fälle von Nasendiphtherie werden wir später zurückkommen.

Diphtherieerkrankungen anderer Schleimhäute.

Vom Rachen kann der Diphtherieprozeß auf die Mundhöhle übergreifen und damit zur **Stomatitis diphtherica** führen. In schweren Fällen überziehen die Beläge den ganzen weichen Gaumen. Auf der Schleimhaut der Wangen und der Lippen und ebenso auf der Zunge können sich kleinere oder größere diphtherische Beläge bilden, die anfangs wie zarte speckige Auflagerungen aussehen und später dicke,

graugrün verfärbte Membranen darstellen. Das Zahnfleisch bleibt in der Regel frei. Die Diphtherie der Mundhöhle hat meist einen süßlichen foetor ex ore und einen erheblichen Speichelfluß zur Folge.

Die **Diphtherie des Ohres** entsteht dadurch, daß Diphtheriebazillen durch die Tuba Eustachii in die Paukenhöhle vordringen. Unter Ohrenschmerzen und Gehörstörungen, bei Fällen, in denen die Erscheinungen der Rachendiphtherie schon in der Rückbildung begriffen waren, unter Neuanstieg des Fiebers kommt es zunächst zu einer serösen Absonderung, später zu einer eiterigen Entzündung der Paukenhöhlenschleimhaut, die zum Durchbruch des Trommelfells und zur Absonderung eines diphtheriebazillenhaltigen, serös-eitrigen, mitunter blutig gefärbten Ausflusses führt. Durch die Perforationsöffnung kann man mitunter Pseudomembranen in der Paukenhöhle feststellen. Durch den Ausfluß kann auch die Haut des Gehörganges und der Ohrmuschel infiziert werden. In selteneren Fällen kommt die diphtherische Erkrankung des äußeren Ohres durch Infektion von außen zustande.

Verhältnismäßig selten ist die **Diphtherie der Konjunktiva.** Sie entsteht, wenn diphtheriebazillenhaltiges Material direkt von den an Rachen- oder Nasendiphtherie leidenden Kranken mit unsauberen Fingern in den Konjunktivalsack eingerieben oder durch Hustenstöße auf die Bindehaut Gesunder übertragen wird. Zunächst pflegen dann auf der Conjunctiva palpebralis unter zunehmender Rötung und Schwellung zarte Auflagerungen zu entstehen, die sich allmählich in typische Membranen verwandeln. Der Prozeß kann beim Ausbleiben sachgemäßer Behandlung die gesamte Schleimhaut des Konjunktivalsackes überziehen und — namentlich beim Hinzutreten von Mischinfektionen — durch Nekrose zu tiefen Substanzverlusten und zu den schwersten Folgeerscheinungen für das ganze Auge führen.

Als weitere, immerhin seltene Schleimhautinfektion ist noch die **Diphtherie der Genitalschleimhäute** zu erwähnen. Sie wird relativ am häufigsten auf der Vulva kleiner Mädchen, mitunter aber auch auf dem männlichen Präputium beobachtet. Es bilden sich linsen- bis markstückgroße Geschwürsflächen, die mit Pseudomembranen bedeckt sind und in ihrem Sekret massenhaft Diphtheriebazillen enthalten. An den Labien und anderen Stellen, wo Schleimhäute aneinander liegen, kommt es meist zu korrespondierenden Geschwüren an der gegenüberliegenden Stelle.

In sehr seltenen Fällen ist schließlich eine **Diphtherie der Magen- und Darmschleimhaut** nachgewiesen worden mit Bildung ausgedehnter Membranen. Diese Infektion kommt durch Verschlucken diphtheriebazillenhaltiger Sekrete zustande und wird wohl ausnahmslos nur als Obduktionsbefund erkannt.

Haut- und Wunddiphtherie.

Wir kommen nunmehr zur **Haut- und Wunddiphtherie.** Die Diphtheriebazillen können sich auf allen Hautstellen ansiedeln, die durch Rhagaden, Ekzeme, Intertrigo, Kratzen oder ähnliche Schäden von ihrem Epithel entblößt sind. Ein prinzipieller Unterschied zwischen Haut- und Wunddiphtherie besteht also nicht *(Biberstein)*. Es bilden sich zunächst häufig Bläschen, die platzen, und dann mehr oder weniger ausgedehnte Geschwüre mit grauen, speckigen Belägen und Membranen der gleichen Art, wie wir sie bei der Schleimhautdiphtherie sehen. Ebenso wie bei der

Rachendiphtherie beruht auch die krankmachende Wirkung der in Hautdefekte eingedrungenen Diphtheriebazillen auf der Bildung des spezifischen Toxins. Histologisch besteht das Krankheitsbild, das experimentell auch durch Einreiben von bakterienfreiem Diphtheriegift hervorgerufen werden kann, in Nekrose und Leukozytenansammlung, während Fibrinausscheidung stets fehlt *(Jaffé* und *Schloßberger).*

Die eigentliche Hautdiphtherie wird fast nur bei Kindern beobachtet, und zwar vorwiegend bei kleineren Kindern. Die nächstgelegenen Lymphdrüsen sind meist geschwollen. Wenn große Flächen erkranken, kann es zu hochgradigen Vergiftungserscheinungen durch die resorbierten Diphtherietoxine kommen. Im Anschluß an ausgedehntere Hautinfektionen können auch diphtherische Lähmungen auftreten, die oft in den dem Krankheitsherde benachbarten Muskeln beginnen *(Jochmann).* Recht häufig tritt die Hautdiphtherie, worauf zuerst *Landé* hingewiesen hat, in Form einer akuten ekzemartigen Erkrankung, und zwar mit Vorliebe in der Ohrgegend auf. *Biberstein* bezeichnet dieses Krankheitsbild, das nur auf Grund einer genauen bakteriologischen Untersuchung richtig zu erkennen ist, als Diphtheria eccematosa.

Während bei der eigentlichen Hautdiphtherie die spezifischen Erreger durch kleinste Epithelläsionen in das Gewebe eindringen, entsteht die Wunddiphtherie auf dem Boden einer vorausgegangenen groben Verletzung der Haut und befällt demnach oft auch tiefere Gewebspartien.

Daß auch trotz einwandfreier Wundbehandlung, trotz Verwendung gut sterilisierter Verbandstoffe und bei geübtem Krankenpflegepersonal die Wunddiphtherie in dicht belegten Krankenhäusern an Boden gewinnen kann, lehren die Wunddiphtherieepidemien, die noch in neuerer Zeit mehrfach beobachtet wurden. Die Herkunft der die Wunde infizierenden Diphtheriebazillen kann nach den Beobachtungen von *Weinert* eine verschiedene sein. Bei manchen Kranken trat die Wunddiphtherie im Anschlusse an ein Bad auf, so daß die Annahme der Infektion durch von Wunddiphtheriekranken infiziertes Badewasser gegeben war, bei anderen Kranken war der Infektionstoff durch die Hände in die Kratzwunden der Haut gelangt, hatte dort eine Hautdiphtherie verursacht und war beim Verbandwechsel auf die Wundfläche übertragen. Auch Infektionen beim Verbandwechsel durch ungeübtes Wartepersonal scheinen relativ häufig zu sein, sobald Wunddiphtherie erst einmal in einem Lazarett aufgetreten ist. Wichtig ist, daß viele von Wunddiphtherie ergriffene Verwundete gleichzeitig Rachendiphtherie hatten oder Diphtheriebazillen in ihrem Rachen beherbergten. Die Infektion der Wunden oder benachbarter Hautpartien könnte hier also auch durch Hustenstöße beim Verbandwechsel herbeigeführt sein.

Die Wunddiphtherie zeigt nach *Weinert* zwei Hauptformen: 1. eine oberflächliche kruppöse und 2. eine diphtherisch-nekrotisierende mit Tiefeninfiltration. Zwischen beiden kommen Übergänge vor. Unter den Pseudomembranen der oberflächlichen Form, die bei frischen Erkrankungen überwiegt, finden sich Granulationen, auf denen sich die Pseudomembranen, wenn sie entfernt werden, immer wieder bilden. Bei der Tiefenform sieht man eine von der Oberfläche in die Tiefe fortschreitende Nekrose und eine ödematös-gallertige Durchtränkung der Gewebe. Die grau aussehende Wundfläche sezerniert reichlich.

Bei dieser nekrotisierenden Form kommt Gangrän größerer Teile der Wundränder und der tieferen Gewebe fast regelmäßig vor. *Nieter* untersuchte die Pseudomembranen und die nekrotisierten Massen und fand in den oberflächlichen Schichten vorwiegend Kokken, in den tieferen Diphtheriebazillen. *Hetsch* und *Schloßberger* prüften eine Anzahl der aus Wunddiphtheriefällen gezüchteten Kulturen und stellten fest, daß sie sich hinsichtlich der Giftbildung, der Meerschweinchen- und Mäusepathogenität und des Verhaltens gegenüber dem Diphtherieantitoxin im Tierversuch genau ebenso verhielten wie die aus Rachenmembranen diphtheriekranker Kinder gewonnenen Stämme.

An die Wunddiphtherie schließt sich Lymphangitis, Schwellung der Lymphdrüsen und ödematöse Schwellung des ergriffenen Gliedes an. Die übrigen klinischen Erscheinungen bestehen in Fieber, Brennen und Schmerzen an der Wunde und mehr oder weniger schweren Allgemeinsymptomen. Stärkere Fieberbewegungen und schwere Vergiftungssymptome fehlen aber häufig, namentlich dann, wenn die Wunde reichlich sezerniert; offenbar werden dann wenig Toxine resorbiert. Der meist gutartige Verlauf der Wunddiphtherie beruht zum Teil aber auch auf dem schlechten Resorptionsvermögen der Granulationen (*V. Hoffmann* u. a.).

Die Serumtherapie in Form der subkutanen Injektionen und der lokalen Anwendung des Diphtherieserums führt bei der Mehrzahl der Wunddiphtheriekranken rasche Besserung der Wunden und des Allgemeinbefindens mit Heilung herbei. Ob bei den Fällen, in denen die spezifische Behandlung versagt, die Mischinfektion oder die zu große Dosis resorbierten Diphtherietoxins Ursache des Mißerfolges ist, ist noch nicht genügend geklärt. Wahrscheinlich trifft beides zusammen.

Durch die Untersuchungen zahlreicher Autoren (*Lubinski, Prausnitz* und *Franz, Rohde* u. a.) ist festgestellt worden, daß bei vielen Erkrankungsfällen, die klinisch als typische Wunddiphtherie aufgefaßt werden mußten, in dem Wundsekret und den Krankheitsprodukten keine echten Diphtheriebazillen gefunden werden, sondern nur diphtherieähnliche Stäbchen, die sich vom *Löffler*schen Bazillus durch ihre mangelnde Meerschweinchenpathogenität und durch ihr Verhalten gegenüber bestimmten Kohlehydraten (*Lubinski*) unterscheiden. Diese Fälle, bei denen naturgemäß die Serumbehandlung versagt, werden zweckmäßig nach dem Vorgang *Brunner*s als „Wunddiphtheroid" bezeichnet im Gegensatz zur echten, durch *Löffler*sche Bazillen bedingten Wunddiphtherie.

Exantheme.

Exantheme gehören nicht zum eigentlichen Krankheitsbilde der Diphtherie, kommen aber hin und wieder in Gestalt flüchtiger masern-, scharlach- oder urtikariaähnlicher Ausschläge vor. Sie treten im akuten Stadium, meist am 2.—4. Krankheitstage, auf und pflegen sehr bald wieder zu verschwinden. Von den Serumexanthemen (S. 232) sind sie natürlich streng zu trennen; sie werden auch bei Kranken beobachtet, die nicht mit Serum behandelt wurden.

Diphtherielähmungen.

Geradezu pathognomonisch für Diphtherie sind die **Lähmungen,** die während des Verlaufes oder, was noch häufiger vorkommt, in der Rekonvaleszenz von leichten oder schweren Diphtherieerkrankungen beobachtet werden. Sie betreffen am häufigsten die Muskelgruppen des Gaumensegels, die Schlund- und Augenmuskeln, seltener peripherische

Muskelgruppen. Es handelt sich um eine Wirkung des Diphtherietoxins auf die peripherischen Nerven, und zwar höchstwahrscheinlich auf deren Endigungen. Auch Lähmungen der Herznerven können gelegentlich noch längere Zeit nach Überstehen einer Diphtherie auftreten und plötzlichen Tod herbeiführen. Das Diphtherietoxin wirkt auch auf das Myokard direkt toxisch und bedingt Myolyse.

Albuminurie.

In der Mehrzahl aller Diphtheriefälle tritt Albuminurie ohne Zylinder auf. Wir haben es hier mit einer Wirkung des Diphtheriegiftes auf die Nierenepithelien, also einer toxischen Nephritis zu tun.

Sog. Scharlachdiphtherie.

Die Diphtherie kann sich mit Scharlach kombinieren und befällt relativ oft Scharlachrekonvaleszenten. In den Belägen sind in solchen Fällen typische Diphtheriebazillen mikroskopisch und kulturell nachweisbar. Bei der reinen Scharlachangina, die in ihren lokalen Erscheinungen eine gewisse Ähnlichkeit mit Diphtherie hat und deshalb fälschlicherweise als Scharlachdiphtherie bezeichnet wird, werden echte Diphtheriebazillen nicht gefunden.

Obduktionsbefunde.

Den wichtigsten **Obduktionsbefund** bei den der Diphtherieinfektion erlegenen Menschen bilden die gelbweißen Pseudomembranen auf den erkrankten Schleimhäuten. Stellenweise sieht man auch nekrotische Partien mit bräunlichem, schmierigem Belag. Mitunter kleiden die Membranen, mehr oder weniger zusammenhängend, nicht nur den Kehlkopf aus, sondern auch die Trachea und einen Teil der Bronchien. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß sie aus Fibrin, nekrotischen Zellmassen, Leukozyten und Bakterien bestehen. Namentlich die oberflächliche Detritusschicht und die unter ihr gelegene Fibrinschicht enthält große Mengen Diphtheriebazillen. Die Pseudomembranen sind durch Fibrinfortsätze mit der Unterlage verbunden, der Entzündungsprozeß reicht oft bis in die Submukosa. Die Gefäße sind erweitert, oft thrombosiert und in ihrer Wand hyalin entartet. An der Grenze zwischen dem gesunden und dem nekrotischen Gewebe findet sich ein Leukozytenwall *(Jochmann)*. Die regionären Lymphdrüsen sind geschwollen und weisen ebenfalls die eben genannten Gefäßveränderungen, mitunter auch nekrotische Herde auf. In den Lungen sieht man häufig lobulärpneumonische Herde gewöhnlichen oder hämorrhagischen Charakters, die bei Schnittuntersuchungen auch Diphtheriebazillen erkennen lassen. An den Pleuren sind vielfach subseröse Blutungen und Exsudatbildungen nachweisbar. Ebenso findet man am Herz subperikardiale, mitunter auch subendokardiale Blutungen. Das Herz ist schlaff, weich, meist auch dilatiert, seine Muskulatur durch ein entzündliches Ödem auseinandergedrängt und von entzündlichen Rundzellenherden durchsetzt. Nach längerer Krankheitsdauer wird interstitielle Myokarditis, Kernschwund, Vakuolenbildung, schollige Entartung der Muskelfasern und oft hochgradige Herzverfettung beobachtet. Auch Blutungen sind häufig. Die Milz ist vergrößert, blutreich und zeigt starke Follikelschwellung; bei septischer Mischinfektion ist die Pulpa zerfließlich und braunrot gefärbt. In den Nieren lassen sich je nach Schwere und Dauer der Erkrankung mehr oder weniger ausgedehnte interstitielle (namentlich Rundzellenansammlungen und Blutungen) und parenchymatöse Veränderungen nachweisen, ebenso in der Leber.

Der Diphtheriebazillus.

Morphologie.

Die **Diphtheriebazillen** sind kleine, meist sanft gekrümmte, unbewegliche Bakterien, die sich leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und nach *Gram* positiv färben. Es werden bei ihnen weder Geißeln noch Sporen beobachtet. Die Größe der Stäbchen ist bei verschiedenen Kulturen nicht immer gleich. Sie nimmt im allgemeinen zu, wenn die einzelnen Stämme längere Zeit ein saprophytisches Dasein geführt haben, also besonders nach längerer Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden. Auch die Bazillen der aus dem Nasenrachensekret von Dauerausscheidern und Bazillenträgern (s. S. 652) gezüchteten Stämme sind meist länger und plumper als die aus frischen virulenten Kulturen. Sehr häufig sieht man kolbige Anschwellungen (Keulen-

formen), namentlich bei den Bazillen älterer, lange fortgezüchteter Stämme (Taf. **42**, *Fig. 1*). Nach den Beobachtungen von *Reichenbach, Dale, Trautmann, Scheller* u. a. weist auch der virulente Diphtheriebazillus in der Form und Dicke deutliche Verschiedenheiten auf. Es werden außer längeren und zarteren Stäbchen kürzere und dickere beobachtet (Taf. **42**, *Fig. 3 u. 4*). Letztere sollen besonders bei Nasendiphtherie häufiger vorkommen. Daß es sich hier nur um besondere Wuchsformen desselben Mikroorganismus handelt, erhellt daraus, daß die Kulturen beider Formen im Tierversuch die gleichen charakteristischen Erscheinungen hervorrufen und daß Umzüchtungen aus dem einen Typus in den anderen sehr leicht gelingen.

Wie zahlreiche systematische Untersuchungen in großen Untersuchungsämtern (z. B. Berlin, Bern, Breslau, Frankfurt a. M., Hamburg u. a.) gezeigt haben, gibt es kaum ein pathogenes Bakterium, das schon bei der ersten Züchtung aus dem menschlichen Körper so große morphologische Verschiedenheiten aufweist, wie der Diphtheriebazillus. Zum Teil sind die großen Formunterschiede durch die verschieden stark ausgebildete Neigung der einzelnen Stämme zur Bildung von Involutionsformen (Keulenformen, Verzweigungen und körnigem Zerfall der Stäbchenmasse) bedingt. *Trautmann* und *Dale* beobachteten auch Unterschiede bei den metachromatischen Körnchen (s. u.), die bei einzelnen Stämmen eine ganz ungewöhnliche Größe und dabei bizarre Formen annehmen können, während der Bazillenleib mehr und mehr verschwindet.

Recht charakteristisch ist die Lagerung der einzelnen Individuen in gefärbten Präparaten, mögen diese aus Reinkulturen oder direkt aus Diphtheriemembranen hergestellt sein. Die Bakterien lagern sich gern parallel nebeneinander, wodurch eine palisadenartige Anordnung zustande kommt. Bis zu einem gewissen Grade typisch ist es ferner, daß die Diphtheriebazillen, wenn sie in Gruppen vereinigt sind, mit dem einen Endteile zusammenhängen, während sie am entgegengesetzten Ende divergieren; es entsteht so das Bild gespreizter Finger (Taf. **43**, *Fig. 5*). Die färbbare Substanz ist nicht gleichmäßig in den Bazillenleibern verteilt, es wechseln stärker gefärbte Partien mit schwächer tingierten ab, so daß die Bakterien wie gekörnt aussehen. Nicht alle Individuen zeigen allerdings diese körnige Beschaffenheit, die ganz jungen Individuen sind ziemlich gleichmäßig gefärbt.

Färbung.

Zur **Färbung** eignet sich das *Löffler*sche Methylenblau, die verdünnte *Ziehl*sche Lösung und die *Roux*sche Farbflüssigkeit. Letztere besteht aus einer Mischung von 1 Teil einer Dahliaviolett-Lösung (Dahliaviolett 1·0, 90proz. Alkohol 10·0, Aq. dest. ad 100·0) mit 3 Teilen einer Methylgrünlösung (Methylgrün 1·0, 90proz. Alkohol 10·0, Aq. dest. ad 100·0) und wird in kaltem Zustande 2 Minuten lang angewendet. Schon bei einfacher Färbung, namentlich bei Anwendung der *Roux*schen Lösung fallen oft besonders dunkel gefärbte, rundliche Gebilde auf, die bei Ausstrichpräparaten, die direkt aus diphtherischem Sekret oder aus frischen Kulturen hergestellt sind, in der Regel nur an den beiden Polenden, bei älteren Kulturen aber auch im Inneren der Diphtheriebazillen liegen. Es handelt sich hier um die sogenannten **metachromatischen** oder **Babes-Ernstschen Körperchen,** die nach *Bütschlis* Untersuchungen auch bei vielen anderen Bakterien nach-

gewiesen werden können. *Neisser* stellte fest, daß diese metachromatischen Körnchen eine differentialdiagnostische Bedeutung insofern haben, als sie bei den diphtherieähnlichen Bakterien fehlen (s. S. 655). Sie finden sich am konstantesten in Kulturen, die 18 Stunden auf Serum gewachsen sind. In Kulturen, die älter als 24 Stunden sind, ist zwar die mit essigsaurem Methylenblau färbbare Substanz ebenfalls vermehrt, sie ist dann aber nicht in Körnchen im Bazillenleib verstreut, sondern meist in unregelmäßigen Schollen.

Zur Darstellung der metachromatischen Körperchen hat sich besonders das von *M. Neisser* angegebene Färbeverfahren bewährt, bei dem folgende zwei Lösungen verwendet werden: *a)* Methylenblau Grübler 1·0, gelöst in 20 *ccm* 96proz. Alkohol, + Eisessig 50 *ccm* + Aq. dest. 1000 *ccm*; *b)* Kristallviolett (Höchst) 1·0 + Alcoh. abs. 10·0 + Aq. dest. 300·0. 2 Teile der Lösung *a* werden vor jedesmaligem Gebrauch mit 1 Teil der Lösung *b* vermischt. Die in der Flamme fixierten Präparate werden mit dieser Mischung 10 Sekunden gefärbt und dann nach Abgießen des Farbstoffs und Abtrocknen des Präparats mit Filtrierpapier mit Chrysoidinlösung (Chrysoidin 1·0 in 300 *ccm* kochenden Wassers gelöst und filtriert) übergossen. Nach etwa 10 Sekunden Abgießen der Farblösung und Trocknen mit Filtrierpapier. Sehr empfehlenswert ist es, vor der Chrysoidinnachfärbung die Präparate 3—5 Sekunden (nicht länger!) mit Jodjodkaliumlösung zu behandeln, die auf 100 Teile 1 Teil konzentrierte Milchsäure enthält *(Gins)*. Der Nachweis mißlingt auch dem Geübten bisweilen, und es schließt daher ein negativer Befund keineswegs aus, daß es sich doch um Diphtheriebakterien handelt. In Kulturen, die auf Agar, Gelatine und in flüssigen Nährböden gewachsen sind, findet man die Körperchen nicht mit derartiger Regelmäßigkeit wie in Serumkulturen.

Kulturelles Verhalten.

In **Kulturen** wachsen die Diphtheriebazillen aërob und anaërob, üppig aber nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Die Temperaturgrenzen des Wachstums liegen zwischen 19 und 42°, das Temperaturoptimum bei 36° C. Am günstigsten für die Entwicklung ist eine schwach alkalische Reaktion der Nährböden. Bei weitem am üppigsten und schnellsten gedeihen die Diphtheriebazillen auf *Löffler*schem Blutserum, das durch Vermischung von 3 Teilen Serum und 1 Teil 1proz. Traubenzuckerbouillon hergestellt wird. Dieser Nährboden stellt geradezu ein spezifisches Substrat für die Diphtheriebazillen dar, denn die in dem diphtherieverdächtigen Material so häufig vorhandenen Streptokokken und Staphylokokken entwickeln sich auf ihm im Verhältnis zu den Diphtheriebazillen ziemlich langsam, sodaß sie von den letzteren überflügelt werden (Taf. **43**, *Fig. 1*). Streicht man das gleiche Diphtheriematerial einerseits auf gewöhnlichen Agar-, Glyzerinagar- oder Blutagarplatten aus, andrerseits auf *Löffler*schen Serumplatten, so treten diese Unterschiede recht augenfällig zutage. Während auf den Serumplatten fast eine Reinkultur der Diphtheriebazillen ohne wesentliche Beimengung von Streptokokken und Staphylokokken erzielt wird, ist auf den gewöhnlichen Nährböden oft nur eine geringe Zahl von Diphtheriekolonien neben zahlreichen Kolonien von Streptokokken und Staphylokokken gewachsen. Die Diphtheriekolonien sehen auf Blutserum wie kleine weiße Knöpfe aus, die sich stecknadelkopfähnlich von der Unterlage erheben. Auf gewöhnlichem Agar haben die Diphtheriekolonien eine große Ähnlichkeit mit denen der Streptokokken, sie sind allerdings im allgemeinen weniger körnig und krümelig (Taf. **42**, *Fig. 5* u. *6*) und haben meist einen leicht gezackten Rand, während der Saum der Streptokokkenkolonien fast immer aufgefasert ist. In Gelatine wachsen die Diphtheriebazillen nur äußerst langsam; die Kolonien bleiben auch bei längerer Bebrütung sehr klein und führen

keine Verflüssigung des Nährbodens herbei. In Bouillon vermehren sie sich entweder in Form von kleinen Krümelchen oder vorwiegend auf der Oberfläche, wo sie eine Haut bilden (Taf **43**, *Fig. 2*). In Milch tritt keine Gerinnung ein.

Man kann Kulturen durch fortgesetzte Züchtung in Bouillon so gewöhnen, daß sie sich außerordentlich rasch und üppig fast nur auf der Oberfläche vermehren. Die einzelnen Bazillen zeigen beim Wachstum in flüssigen Medien im allgemeinen viel Körner, die sich beim Zerfall der Bazillen in älteren Kulturen am Boden ansammeln. Die Diphtheriebakterien verändern bei ihrem Wachstum die Reaktion der Bouillon, indem sie aus dem Muskelzucker des Nährbodens Säure bilden. Die Säurebildung erreicht nach *M. Neisser* ihr Maximum am 3. bis 5. Tage. Im Verhalten gegenüber verschiedenen Zuckerarten zeigen die *Löffler*schen Bazillen, wie später zu besprechen ist, gewisse Unterschiede. Diese können aber nicht mit Sicherheit differentialdiagnostisch verwertet werden, weil sie nicht konstant genug sind.

Es sind eine ganze Anzahl von Spezialnährböden empfohlen worden, die für die Diphtheriediagnostik besonders gute Dienste leisten sollen. Ihre Herstellung ist aber zum Teil recht umständlich, und bezüglich einer raschen Entwicklung der Diphtheriekolonien bieten sie meist vor dem *Löffler*schen Serum keine oder nur geringe Vorteile. Wir werden später (S. 654) darauf kurz zurückkommen.

Resistenz.

Die **Widerstandsfähigkeit** der Diphtheriebazillen gegen äußere Einflüsse ist, wie die der meisten nicht sporenhaltigen Bakterien, im allgemeinen nicht sehr groß. Der Grad ihrer Resistenz gegen Licht, Erwärmung und Desinfektionsmittel entspricht ungefähr dem der Typhusbazillen oder Streptokokken, nur gegen Austrocknung scheinen sie widerstandsfähiger zu sein. *Flügge* hat beobachtet, daß sich die Diphtheriebazillen in Membranstücken in feuchten und dunklen Kellerwohnungen, in denen sie vor Eintrocknung und Licht geschützt sind, mehrere Monate lebensfähig und virulent erhalten können; ferner wies *Abel* nach, daß an den Steinen eines Baukastens angetrocknete Diphtheriebazillen noch nach Monaten entwicklungsfähig waren. Auch in Wasser und Milch ist die Haltbarkeit ziemlich beträchtlich: sie schwankt zwischen 6—20 Tagen. Für die Lebensdauer in Milch sind die Reaktion und die Wirkung anderer Bakterien ausschlaggebend.

Tierpathogenität.

Bei der Besprechung der **Tierpathogenität** der Diphtheriebazillen muß zunächst betont werden, daß die Diphtherie keine Tierkrankheit ist; sie kommt spontan bei Tieren nicht vor. Aber experimentell läßt sich, wie namentlich *Henke* gezeigt hat, auf den Schleimhäuten einiger Tierarten eine Erkrankung hervorrufen, die als Analogon der menschlichen Schleimhautdiphtherie aufzufassen ist. Vorbedingung für das Gelingen der Infektion ist allerdings, daß die Schleimhaut vorher durch leichte Skarifikation oder Ätzung geschädigt wird. Nach intratrachealer Einverleibung der *Löffler*schen Bazillen kann man dann bei Kaninchen, Meerschweinchen, jungen Hunden, Tauben, Hühnern usw. regelmäßig die Entstehung diphtherischer Pseudomembranen beobachten, ebenso nach Einträufelung von Kulturflüssigkeit in den Konjunktivalsack von Katzen. Durch Impfung mit virulenten Kulturen läßt sich bei Kaninchen und Meerschweinchen auch auf der Vulva ein diphtherischer Krankheitsprozeß hervorrufen, wenn die Schleimhaut kurz vorher kauterisiert oder geätzt wird. Die *Löffler*schen Stäbchen wuchern hauptsächlich in den nekrotisierten Schleimhautpartien, dringen aber nicht weit in den Körper ein. Auf der unverletzten Schleimhaut der Tiere siedeln sie sich in der Regel nicht an.

In weit höherem Maße aber, als für eine echte Infektion durch Vermehrung der eingebrachten Diphtheriebazillen, erweisen sich die verschiedensten Tiere empfänglich für die Wirkung des Diphtheriegiftes. Spritzt man kleineren und größeren Tieren, z. B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hammeln oder Pferden, virulente Diphtheriebazillen subkutan ein, so gehen die Tiere, wenn die Dosis genügend groß ist, nach 2 bis 4 Tagen, mitunter auch noch später unter dem Bilde einer Vergiftung ein. Bei der Obduktion findet man an der Infektionsstelle nur sehr wenig Diphtheriebazillen. Auch im übrigen Körper, im Blut und in den Organen lassen sie sich durch das Züchtungsverfahren nur ganz vereinzelt, wenn überhaupt, nachweisen. Die Diphtheriebazillen gehen eben ununterbrochen während des Krankheitsprozesses im Tierkörper zugrunde und wirken nur durch die von ihnen sezernierten Gifte.

Beim Meerschweinchen, dem Diphtherieversuchstier κατ' ἐξοχήν, entstehen an der Infektionsstelle Infiltrate mit Ödem und Blutungen. Am 2.—3. Tage nach der Injektion kann es zur Bildung dicker Schwarten kommen, die unter Umständen die ganze Bauchhaut einnehmen. Ist die Dosis letalis überschritten, so gehen die Tiere in 3—4 Tagen ein. Bei der Obduktion findet man außer den beschriebenen Veränderungen im Unterhautzellgewebe reichliches Exsudat in der Pleura und im Herzbeutel. Die Lungen sind atelektatisch und mit pneumonischen Herden durchsetzt. Besonders charakteristisch ist eine starke Vergrößerung und Rötung der Nebennieren mit kapillaren Blutergüssen (Taf. **44**, *Fig. 2*). Nach *Römer* ist auf die Ausschaltung der Funktion der Nebennieren ein Teil der schweren Allgemeinerscheinungen beim Meerschweinchen zurückzuführen. Die Baucheingeweide pflegen stark hyperämisch zu sein. Besonders auffallend sind bei einem sehr großen Prozentsatz der an Diphtherie gestorbenen Tiere die Veränderungen der Magenschleimhaut. Diese ist stets stark hyperämisch und geschwollen und läßt oft kleine punktförmige oder größere Hämorrhagien erkennen. Aus den letzteren entstehen nicht selten Geschwüre, namentlich am Pylorusteil des Magens. *Rosenau* und *Anderson* fanden bei ungefähr der Hälfte der Meerschweinchen, die nach Injektion von lebenden Bazillen oder Gift unter typischem Befund verendet waren, runde Magengeschwüre vom Charakter des menschlichen Ulcus rotundum. Bei Tieren, die eine untertödliche Giftdosis erhalten haben, kommt es zu einer Rückbildung des Infiltrates, die oft unter Nekrose der Haut zu Geschwürsbildung und Haarausfall in der Gegend der Injektionsstelle führt. Bei Tieren, die eine Diphtherieinfektion oder -intoxikation überstanden haben, treten nicht selten Lähmungen auf.

Rinder und Ratten sind gegen die Diphtheriebazillen und ihre Gifte fast völlig refraktär. Mäuse sind gegen das Diphtheriegift so gut wie unempfänglich und galten auch gegen die Diphtherieinfektion als refraktär, bis *Kolle* und *Schloßberger* 1918 nachwiesen, daß sie nach Einverleibung lebender Diphtheriebakterien regelmäßig innerhalb zwei bis sieben Tagen sterben. Die Todesursache ist, wie die Wirksamkeit des antitoxischen Diphtherieserums zeigt, auch bei Mäusen das Diphtheriegift, das von den an der Infektionsstelle sich vermehrenden Diphtheriebazillen erzeugt wird. Die Unempfänglichkeit der weißen Mäuse gegen das Diphtheriegift ist also nur eine relative. Die Nebennieren der verendeten Mäuse sind regelmäßig gerötet. An der Impfstelle findet sich

eine starke Füllung der Blutgefäße und ein zellreiches, abszeßartig abgegrenztes Infiltrat, das immer reichliche Mengen von Diphtheriebazillen enthält. Die inneren Organe zeigen makroskopisch keine pathologischen Veränderungen, doch lassen sich in den meisten Fällen in der Milz Diphtheriebazillen kulturell nachweisen.

Virulenz.

Unter Berücksichtigung der tödlichen Dosis und der Zeitdauer, innerhalb deren der Tod der Tiere eintritt, läßt sich die **Virulenz** einer Kultur für Meerschweinchen bestimmen. Diphtheriekulturen, die bei verschiedenen diphtheriekranken Menschen isoliert sind, können außerordentlich große Unterschiede in der Virulenz aufweisen, ja es kommen, wenn auch sehr selten, Stämme vor, die in den üblichen Dosen Meerschweinchen überhaupt nicht töten. Keinesfalls darf aus der Meerschweinchenpathogenität ein Rückschluß auf die Virulenz der Kulturen für den Menschen gezogen werden. Dagegen machen es die großen Virulenzunterschiede, die im Meerschweinchenversuch zutage treten, wahrscheinlich, daß die Diphtheriebazillen auch in ihrer Menschenpathogenität Schwankungen zeigen.

Ein von fast allen Diphtherieheilserum-Fabriken für die Herstellung des zur Pferdeimmunisierung erforderlichen Giftes benützter amerikanischer Diphtheriestamm (*Park-Williams* Bac. Nr. 8), der in vitro außerordentlich starkes Toxin liefert, tötet z. B. Meerschweinchen in der Menge von etwa $^1/_{10}$ Normalöse innerhalb 2—3 Tagen, während von andern Stämmen, auch solchen, die in vitro bedeutend weniger Gift bilden, oft viel geringere Mengen (bis $^1/_{50\,000}$ Normalöse) genügen, um den Tod der Versuchstiere innerhalb derselben Zeit herbeizuführen. Heilversuche, die an Meerschweinchen mit Toxinen verschiedener Diphtheriestämme und mit verschieden virulenten lebenden Diphtheriebazillen angestellt wurden, haben indessen gezeigt, daß das mit den Reagenzglasgiften eines Stammes hergestellte Diphtherieantitoxin nicht nur dem homologen Gift und den homologen lebenden Bakterien, sondern auch heterologen Diphtheriegiften und lebenden Bakterien gegenüber Heilwirkung entfaltet. Aus dieser Tatsache muß gefolgert werden, daß die krankmachende und tötende Wirkung aller Diphtheriestämme auf der Produktion eines qualitativ gleichartigen Giftes beruht (*Kolle* und *Schloßberger*).

Mit virulenten Diphtheriebazillen lassen sich Meerschweinchen auch durch Verreiben von einer Öse der Kulturmasse auf der rasierten Bauchhaut tödlich infizieren. *Kolle* und *Schloßberger* erzielten mit einer größeren Anzahl virulenter, auf *Löffler*-Serum gezüchteter Diphtheriestämme durch diese Infektionsart regelmäßig eine tödliche, typische Erkrankung. Die Diphtheriebazillen dringen (nach *Jaffé*) durch die kleinen Hautverletzungen in das subkutane Gewebe und von dort in die Drüsen ein. Bei völlig unverletzter Haut kommt keine Infektion der Meerschweinchen zustande.

Das Diphtheriegift.

Das **Diphtheriegift** ist kein Endotoxin, wie die Gifte des Typhusbazillus, des Choleravibrio usw., sondern ein Sekretionsprodukt der Diphtheriebazillen. Die Leibessubstanz der letzteren ist, wie zuerst *Kossel* zeigte und jederzeit durch Einverleibung abgetöteter, von festen Nährböden gewonnener Kulturen demonstriert werden kann, nur sehr wenig toxisch. Diese Auffassung wird durch die Versuche *Cruveilhiers* bestätigt, der nur bei intrazerebraler Einspritzung der von löslichem Gift befreiten jungen Diphtheriebazillenleiber gewisse toxische Wirkungen, die auf Endotoxine zurückzuführen sind, beobachten konnte, nicht aber bei subkutaner und intraperitonealer Injektion.

Gewinnung.

Das Diphtheriegift läßt sich in flüssigen Kulturen schon wenige Tage nach Einsaat der Bazillen nachweisen. Die Toxinbildung hängt wesentlich von der Be-

schaffenheit des Nährbodens ab, auf dem die Diphtheriebazillen gezüchtet werden. Besonders geeignet für diesen Zweck ist eine Rindfleischbouillon, die 0·5% Kochsalz und 2% Pepton Chapoteaut enthält. Sauere Reaktion des Mediums ist für die Toxinproduktion schädlich, man muß daher die Säurebildung, die durch das Wachstum der Bazillen in der ersten Zeit eintritt, nach Möglichkeit vermeiden. *Spronck* sieht als eine wichtige Quelle der Säurebildung den Muskelzucker des zur Bouillonbereitung verwendeten Fleisches an und hat daher empfohlen, das Fleisch vor der Verwendung erst so lange lagern zu lassen, bis der Muskelzucker durch den Fäulnisprozeß bzw. durch Gärungsvorgänge zerstört ist. *Th. Smith* erreichte ein zuckerfreies Medium durch 2tägiges Vergären der Bouillon mit Bact. coli, *Martin* durch Vergärung mit Hefe. Nach *Ruete* ist es empfehlenswert, der Kulturflüssigkeit kleine Marmorstücke zuzusetzen, welche die Säure binden. Andrerseits schädigt aber auch eine zu starke Alkalibildung die Toxinproduktion. Die Kulturen sind in Kolben anzusetzen, in denen ihnen ein genügendes Oberflächenwachstum ermöglicht wird, weil hinreichender Luftzutritt hier eine Vorbedingung ist. Als Züchtungstemperatur eignet sich am besten eine solche zwischen 33 und 35° C, weil das bereits gebildete Gift bei höheren Temperaturen schon wieder geschwächt wird. Der Zeitpunkt, wann die Kulturen den höchsten Giftgehalt erreichen, ist nicht nur von der Beschaffenheit des Nährbodens und der Art der Züchtung in hohem Grade abhängig, sondern auch nach den besonderen Eigentümlichkeiten der verwendeten Stämme sehr verschieden. Unter günstigen Umständen ist das Maximum der Toxizität schon nach 4—7 Tagen erreicht, in anderen Fällen dagegen erst nach 2—3 Wochen.

Das Diphtheriegift wird so hergestellt, daß die 2—4 Wochen lang bebrüteten Bouillonkulturen zunächst mehrmals durch sterile doppelte Papierfilter filtriert und dann mit Toluol versetzt werden. Bei täglich zu wiederholendem gründlichem Durchschütteln läßt man die Kolben 3—4 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Die Diphtheriebazillen, die hierdurch abgetötet werden, sinken zu Boden, und die gifthaltige Bouillon wird völlig klar. Sie wird durch Bedeckung mit einer 1—2 *ccm* hohen Toluolschicht steril erhalten und unter Lichtabschluß aufbewahrt.

Nicht jede Kultur ist zur Giftbildung gleich gut geeignet. Nur durch Auswahl aus möglichst zahlreichen, frisch aus dem Menschen gezüchteten Kulturen läßt sich ein Diphtheriestamm ermitteln, der besonders starke Gifte bildet. Die Gewinnung einer stark toxischen Diphtheriebouillonkultur ist eine nicht immer leichte Aufgabe, weil selbst die stark giftbildenden Diphtheriestämme zeitweise sehr erhebliche Schwankungen im Giftbildungsvermögen aufweisen, ohne daß es stets gelänge, die Ursache dieser Variabilität aufzudecken. Mit der Virulenz der einzelnen Stämme geht die Giftbildung keineswegs parallel.

Bestandteile und chemische Zusammensetzung.

Durch die grundlegenden Untersuchungen *Ehrlich*s wissen wir, daß das Diphtheriegift nicht ein einheitliches Gift ist, sondern von vornherein zwei in ihren biologischen Funktionen durchaus verschiedene Bestandteile enthält, das Toxin (im engeren Sinne) und das Toxon. *Ehrlich* kennzeichnet die verschiedene Giftwirkung beider Substanzen folgendermaßen: „Während das Diphtherietoxin in der Weise wirkt, daß die Tiere unter den Erscheinungen von Hydrothorax, Aszites, Nebennierenrötung und Nekrosen der Haut zugrunde gehen, tötet im Gegensatze dazu das Toxon auch in hohen Dosen nie akut. Die entzündungserregenden Eigenschaften können bei kleinen Dosen ganz fehlen und sind bei mittleren nur in sehr abgeschwächtem Maße vorhanden. Die Ödeme schwinden im Laufe von mehreren Tagen vollständig, Nekrosen bleiben aus, und Haarausfall ist höchstens in einer partiellen Enthaarung zu beobachten. Charakteristisch sind dagegen die Lähmungserscheinungen, die je nach der Dosis zwischen dem 14. und 28. Tage, gewöhnlich aber in der 3. Woche eintreten. Oft fehlt bei den Tieren jede Spur lokaler Reaktion, und sie behalten ihr Körpergewicht bei, bis sie plötzlich von Lähmungen befallen werden, denen sie in wenigen Tagen erliegen können."

Über die chemische Zusammensetzung des Diphtheriegiftes wissen wir nur wenig. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, es rein

darzustellen, denn bei allen Verfahren, das Gift aus den Nährmedien auszufällen, werden auch die in den Kulturen enthaltenen Eiweißkörper mehr oder weniger mit niedergerissen. Es ist ein außerordentlich labiler Körper, der durch Säuren und Antiseptika schnell zerstört wird und schon durch längere Einwirkung des Lichtes und des Sauerstoffs der Luft wesentliche Zersetzungen erleidet. Erhitzung auf 100° C vernichtet das Diphtheriegift sehr rasch, Erwärmung auf 60° C führt schon eine teilweise Zerstörung und Abschwächung herbei. Aber auch ohne diese schädigenden Einflüsse finden in Diphtheriegiftlösungen mannigfache Umsetzungen statt. Es bilden sich dabei, wie *Ehrlich* zeigte, Körper, die zum Teil ungiftig sind (Toxoide). Je nach der Avidität, mit der diese Toxoide Diphtherieantitoxin binden, werden sie in Proto-, Deutero-, Epitoxoide eingeteilt. Erst nach mehreren Monaten kommen diese Umsetzungen, wie man sagt, zur Ruhe, wenn die Giftlösung in dunklen Flaschen unter Zusatz eines Antiseptikums (Toluol), gut verschlossen, bei niedriger Temperatur aufbewahrt wird.

Wertbestimmung.

Der Wert des Diphtheriegiftes läßt sich am besten an Meerschweinchen bestimmen. Wenn man fallende Dosen einspritzt, z. B. 0·01, 0·005, 0·002 *ccm*, läßt sich zunächst feststellen, welche Giftmengen überhaupt tödlich wirken (Dosis letalis minima). Weitere Abstufungen in der Toxizität der Kulturen sind durch die Zahl der Tage erkennbar, innerhalb deren die Tiere sterben. Als stark wirksam gilt ein Gift, das in einer Dosis von 0·005 *ccm* Meerschweinchen von 250 *g* innerhalb 4 Tagen tötet. Schwächt sich das Gift ab, so tötet es erst nach 6 Tagen usw.

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf die verschiedenen Organe des Versuchstieres sind einige wichtige Fragen noch nicht völlig geklärt. Es ist z. B. noch nicht entschieden, ob die Lähmungen beim Meerschweinchen auf neuritische Prozesse an den Nervenfasern oder Veränderungen an den Kernen zurückzuführen sind. Die Blutdrucksenkung, die als Folge der Diphtherieintoxikation beim Meerschweinchen beobachtet wird, ist wahrscheinlich durch die an den Herzmuskelfasern gefundene fettige Degeneration mitbedingt.

Der Nachweis kleinster Mengen von Diphtheriegift kann bei subkutaner Injektion untertödlicher Dosen dadurch erbracht werden, daß man prüft, ob im Unterhautzellgewebe der Bauchhaut noch eine palpable Infiltration eintritt. Besonders exakte Ergebnisse liefert die Methode der intrakutanen Injektion von *P. Roemer*. Durch Einspritzung des Giftes in die Kutis mittelst feiner Kanülen läßt sich noch $^{1}/_{200}$ der bei subkutaner Injektion tödlichen Minimaldosis des Giftes nachweisen. 24 Stunden nach der Injektion stellen sich Rötung und Infiltration der Haut ein, deren Umfang von der Größe der Dosis abhängig ist. Bei stärkeren Dosen treten nach einigen Tagen im Bereich der infiltrierten Stelle Nekrosen der Kutis auf.

Vorkommen der Diphtheriebazillen beim Menschen.

Beim kranken Menschen sind die Diphtheriebazillen hauptsächlich in den lokalen Herden (Pharynx, Larynx, Trachea, Nase, Lunge usw.) zu finden. Auch bis zu den regionären Lymphdrüsen dringen sie nach den Untersuchungen von *Frosch* anscheinend häufiger vor. Im Blut werden sie aber auch bei septischen Diphtheriekranken während des Lebens intravital nur selten angetroffen (*Reiche*, *Graetz* u. a.). *Graetz* fand sie unter 215 sehr schwer verlaufenen Fällen trotz Heranziehung von Anreicherungsverfahren nur 1 mal. Die Leichenuntersuchungen geben hier kein richtiges Bild, da die Diphtherieerreger agonal von

bronchopneumonischen Lungenherden aus ins Blut eindringen. Bei Leichenblut hatte *Graetz* unter 185 Fällen bei 5·95% positive Ergebnisse. Die positive Ausbeute dieser Untersuchungen stellte sich bei tracheotomierten Kranken auf 20·69%, bei nicht tracheotomierten nur auf 3·2%; daraus geht hervor, daß das Tiefenwachstum der Diphtheriebazillen durch operative Eingriffe begünstigt wird. Diphtheriebakteriämien kommen jedenfalls nur bei schwerstem septischem Verlauf der Krankheit vor und sind stets ganz vorübergehende Erscheinungen. An der schon von *Löffler* vertretenen Auffassung, daß die Diphtherie eine reine Intoxikationskrankheit mit fast ausschließlich lokaler Entwicklung der Erreger ist, können auch die intravitalen Diphtheriebazillenbefunde im Blut nichts ändern *(Graetz)*. Dementsprechend lassen sich die Bazillen auch im Urin nur äußerst selten nachweisen. Bei der Beurteilung der Befunde im Urin ist eine besonders sorgfältige Identifizierung der Kulturen notwendig, weil sich an den äußeren Genitalien diphtheroide Stäbchen häufig und in großer Mannigfaltigkeit finden, die dem Urin beigemischt werden und sich in ihm vermehren können. Nur steril mit dem Katheter aufgefangener Urin darf zur Untersuchung benutzt werden.

Die Diphtheriebazillen finden sich nicht nur während der Krankheit, sondern können auch nach deren Ablauf noch lange im Nasenrachenraum und in der Mundhöhle der Rekonvaleszenten vegetieren. Sie halten und vermehren sich bei solchen **Dauerausscheidern** anscheinend besonders in den Buchten der Tonsillen und werden natürlich mit dem Rachensekret auch nach außen entleert.

Aber auch bei ganz gesunden Menschen können Diphtheriebazillen im Nasenrachenraum oder in der Mundhöhle vorkommen. Es sind dies also gesunde **Bazillenträger,** von denen wir entweder annehmen müssen, daß sie eine leichte, ganz unbemerkte Diphtherieinfektion durchgemacht haben, oder aber, daß sie die Bazillen zwar aufgenommen haben, aber nicht erkranken, weil sie immun sind. Es handelt sich hier immer um Personen aus der Umgebung von Diphtheriekranken. Bei Gesunden, die sicher nicht mit Diphtheriekranken in Berührung gekommen sind, werden echte Diphtheriebazillen, wie ausgedehnte systematische Untersuchungen von *Ustvedt, Scheller, Rothe* u. a. ergeben haben, nicht gefunden. Auf die epidemiologische Bedeutung dieser Dauerausscheider und Bazillenträger werden wir später (S. 658) eingehen.

Diagnose.

Die **Diagnose der Diphtherie** kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung gestellt werden. Zwar wird häufig genug der kundige Arzt auf Grund des klinischen Bildes und des Verlaufes kaum im Zweifel darüber sein, ob es sich um echte Diphtherie handelt. Wenn man aber bedenkt, daß es leichte Fälle gibt, die sich in nichts von gewöhnlichen, auf anderer Ursache beruhenden Mandelentzündungen oder Katarrhen der Nasenschleimhaut unterscheiden, und daß andrerseits bei schweren Erkrankungen, z. B. bei der Scharlachdiphtherie, der Befund im Halse dem bei echter Bazillendiphtherie außerordentlich ähnlich ist, wird man daran festhalten müssen, in jedem Falle von Diphtherieverdacht die bakteriologische Diagnostik heranzuziehen. Die Einspritzung des Diphtherieantitoxins darf aber keinesfalls — darauf sei besonders hingewiesen — bis zum Abschluß der

bakteriologischen Diagnose hinausgeschoben werden, sondern ist in allen verdächtigen Fällen unverzüglich vorzunehmen, damit nicht die schnelle und sichere Wirkung der Serumtherapie in Frage gestellt wird. Sie ist ein ungefährlicher Eingriff, der auch dann nicht schadet, wenn sich nachträglich durch die bakteriologische Untersuchung herausstellen sollte, daß es sich nicht um Diphtherie handelt.

Als Untersuchungsobjekte dienen Membranstückchen oder Belag von den kranken Tonsillen oder Nasen- und Rachenschleim. Man entnimmt dieses Material mit einem sterilen Spatel oder Wattebausch, fertigt Ausstrichpräparate an und färbt sie mit Methylenblau, nach *Roux* oder nach der *Neisser-Gins*schen Methode (s. S. 646). Sehr empfehlenswert ist die gleichzeitige Anlage von Tusche- oder Kollargolpräparaten, in denen sich die typische Lagerung der Diphtheriebazillen besonders augenfällig zeigt. Unter Umständen findet man fast ausschließlich Stäbchen, die nach Form, Lagerung und färberischem Verhalten als Diphtheriebakterien angesprochen werden müssen. Aber allein auf Grund des mikroskopischen Präparates eine Diagnose abzugeben, ist selbst in diesem Falle unsicher, denn es gibt auch harmlose Mundsaprophyten, die sehr ähnliche Bilder bieten können. Man soll es sich zum Grundsatz machen, auch in den mikroskopisch anscheinend zweifelsfreien Fällen, den kulturellen Nachweis folgen zu lassen. Meist sind jedoch die Diphtheriebazillen in dem Untersuchungsmaterial mit so vielen anderen Bakterien vergesellschaftet, daß es unbedingt notwendig ist, das Züchtungsverfahren anzuwenden. Es werden Kulturen auf Platten von *Löffler*-Serum angelegt und bei 37° C bebrütet. Oft läßt sich schon durch Klatschpräparate, die nach 6- bis 9stündigem Wachstum hergestellt werden, eine Reinkultur typisch aussehender Stäbchen feststellen, die Gram-positiv sind und die charakteristische Lagerung aufweisen. Nach 12 Stunden findet man schon deutlich erkennbare isolierte Kolonien von der früher beschriebenen Beschaffenheit und kann jetzt bei Anwendung des *Neisser*schen Verfahrens die typischen Polkörnchen (Taf. **43**, *Fig. 4*) nachweisen. Bei frischen Krankheitsfällen ist es nach 18—24 Stunden bei Untersuchung einer größeren Anzahl von Kolonien und Herstellung von Abstrichpräparaten fast immer möglich, zu entscheiden, ob überhaupt Diphtheriebazillen in dem verdächtigen Material vorhanden waren. Bei Rekonvaleszenten, bei denen die Bazillen mitunter zunächst nur kümmerliche Kolonien bilden, empfiehlt es sich, die Platten auch nach 48stündiger Bebrütung nochmals zu revidieren *(Braun* und *Knebel)*.

Schmierplatten-verfahren.

Das Ausgangsmaterial enthält fast stets so reichliche Diphtheriebazillen oder Gemische von Diphtheriebazillen mit Streptokokken, Diplokokken, Staphylokokken und anderen in der erkrankten oder normalen Rachenhöhle vorkommenden Bakterien, daß die Gewinnung isolierter Kolonien auf der ersten Platte nicht möglich ist. Man kann, wie die Erfahrung gezeigt hat, auf die Erzielung isolierter Kolonien, die durch fraktionierte Aussaat auf mehreren Platten wohl stets zu erhalten sind, verzichten und sich für jede Diphtheriediagnose mit einer Platte begnügen. *M. Neisser* hat für diese Platten mit dicht besäter Oberfläche im Gegensatz zu der sonst in der bakteriologischen Diagnostik angewandten „Isolierplatte“ den Ausdruck „Schmierplatte“ eingeführt. Die bakterioskopische Untersuchung der Schmierplatten ermöglicht es, die Dia-

gnose auf Diphtherie zu stellen, weil die Diphtheriebazillen auf dem *Löffler*schen Serum dem geübten Untersucher genügend typische morphologische und färberische Merkmale bieten, um sie in Gemischen auch dort zu erkennen, wo sie in der Minderheit sind (Fuchsin- und Methylenblaufärbung, Tuschepräparat, Gramfärbung, *Neisser-Gins*sche Doppelfärbung, hängender Tropfen).

Für Massenuntersuchungen auf Diphtherie, wie sie in den Untersuchungsämtern auszuführen sind, ist ein solches vereinfachtes Verfahren, bei dem auf die Gewinnung isolierter Kolonien und Reinzüchtung verzichtet wird, deshalb besonders angezeigt, weil es die Stellung der vom einsendenden Arzt verlangten Diagnose innerhalb kurzer Zeit ermöglicht. Voraussetzung ist die sorgfältige Ausbildung der Untersuchenden in dieser Diagnostik in Spezialkursen und ihre Überwachnng durch einen erfahrenen Bakteriologen.

Nach den Untersuchungen von *M. Neisser* und *Schuster* ist die „Schmierplatte" der „Isolierplatte" sogar erheblich überlegen. Diphtheriebazillen waren bei Mischung mit Staphylokokken im Verhältnis 1:2000 nach 6—12stündiger Bebrütung der Platten in jedem Präparat mit Sicherheit bakterioskopisch auf der Schmierplatte nachzuweisen, wenn 1—5 Millionen Keime (Staphylokokken + Diphtheriebazillen) ausgesät wurden. Die Isolierplatte gestattet nur die Verarbeitung von sehr wenig Material, während die Schmierplatte geradezu um so bessere Resultate gibt, je größer die Aussaat ist. Dazu kommt die Einfachheit der Beschickung der Schmierplatte, die sogar dem Ungeübten möglich ist.

Für kleinere Laboratorien, denen das Vorrätighalten größerer Mengen von *Löffler*schem Serum mitunter Schwierigkeiten bereitet, ist es (nach *Langer*) empfehlenswert, den Serumplatten eine Agarschicht als Unterlage zu geben. Man erspart hierdurch erhebliche Serummengen und erreicht zudem eine größere Festigkeit und Elastizität des Nährbodens.

Spezialnährböden.

Auch mit einfachsten Mitteln können für die Diphtheriediagnose brauchbare Nährböden hergestellt werden, die zwar das *Löffler*sche Serum niemals verdrängen werden, aber doch als Ersatz gelten können. Zwei derartige Nährböden sollen hier kurz erwähnt werden. *Jundell* empfiehlt, 3 Teile steriles Hühnereiweiß mit 1 Teil frisch aufgekochter Milch zu versetzen, dann dieses Gemisch in Petrischalen auszugießen und ebenso weiter zu behandeln wie das Serum-Bouillongemisch bei Herstellung des Löfflerserums. Auch in den auf diesem Nährboden zur Entwicklung kommenden Kolonien zeigen die Diphtheriebazillen regelmäßig die charakteristischen Polkörnchen. *Lubenau* hat als Spezialnährboden ein Gemisch von Eigelb und Bouillon empfohlen, das $^1/_2$% Traubenzucker enthält und ebenfalls im Serumerstarrungapparat zu Röhrchen oder Platten verarbeitet wird.

Conradi und *Troch* haben einen Tellur-Serumnährboden für die Diphtheriediagnostik angegeben, der folgendermaßen hergestellt wird: Zu 1 *l* Wasser fügt man 10 *g* Fleischextrakt, 5 *g* Kochsalz, 20 *g* Pepton. siccum Witte und 6 *g* Calcium bimalicum. Das Gemenge wird $^1/_2$ Stunde im Dampftopf gehalten und dann filtriert. Dem schwach sauer reagierenden Filtrat wird auf 100 *ccm* 1 *g* Traubenzucker zugesetzt. Dann wird von dieser Flüssigkeit 1 Teil zu 3 Teilen ganz frischen Rinderserums gegeben. Zu 100 *ccm* dieses Gemisches fügt man 2 *ccm* einer 1proz. Lösung Kalium tellurosum. Schließlich wird die gemischte schaumlose Flüssigkeit auf Petrischalen verteilt, deren Glasdeckel innen mit saugfähigem Papier belegt ist. Die Erstarrung erfolgt bei 85° C. Der Nährboden soll in Verbindung mit dem *Löffler*schen Serum nach folgendem Verfahren benutzt werden: Das Material wird zunächst auf Löfflerplatten ausgestrichen und 3 Stunden bei 35° C gehalten. Dann wird die Hälfte der Löfflerplatte mit einem sterilen Wattebausch abgestrichen und dieses Material auf 1—2 Tellurplatten übertragen, die 20 Stunden bei 35° C gehalten werden. Die teilweise entkeimte Löfflerplatte wird weitere 8 Stunden bei 35° C gehalten. Nur wenn die Untersuchung der Löfflerplatte nach 11 Stunden negativ ausfällt, werden die Tellurplatten untersucht. Die Diphtheriekolonien sehen auf dem Tellurnährboden tiefschwarz aus, erleichtern also die Auffindung der Partien, in denen Diphtheriebazillen auf der Schmierplatte gewachsen sind.

Viele Untersucher, unter anderen z. B. *Schürmann* und *Hajos*, haben mit der Tellurplatte mehr positive Befunde erhalten, als mit der Serumplatte, und wollen auch ein stärkeres Wachstum der Diphtheriebazillen auf der Tellurplatte, verglichen mit dem auf Serum, beobachtet haben. Da indessen andere Autoren weniger gute Resultate erzielten, ist ein abschließendes Urteil über den diagnostischen Wert des

Verfahrens noch nicht möglich. Wie *M. Neisser* und *Schürmann* betonen, wachsen auch Staphylokokken und manche Diphtheroide schwarz auf den Tellurplatten, so daß makroskopisch jedenfalls diagnostische Schlüsse nicht zulässig sind.

Beurteilung der Befunde.

Die Schwierigkeiten der bakteriologischen Diphtheriediagnostik bestehen zunächst in der Beurteilung der Befunde. Es kann vorkommen, daß nur ganz vereinzelte Diphtheriekolonien in der Kultur erzielt sind, sodaß man im Zweifel sein kann, ob der Krankheitsprozeß, von dem das Material stammt, auch wirklich durch Diphtheriebazillen bedingt ist. Es könnte sich ja um eine Streptokokkenangina bei einem Menschen handeln, der Bazillenträger ist. Dieser Fall wird aber in der Praxis sehr selten eintreten, denn wenn es sich um einen durch Diphtheriebazillen hervorgerufenen Erkrankungsprozeß handelt, pflegen auf den Serumplatten immer Kolonien des Erregers in größerer Anzahl zur Entwicklung zu gelangen. Vom Standpunkte der Therapie und Prophylaxe sind diese Fälle aber keineswegs sehr störend.

Außerordentlich viel wichtiger sind die negativen Fälle, bei denen Diphtheriebazillen, obwohl es sich um echte Diphtherie handelt, nicht gefunden werden. Der negative Ausfall der kulturellen Untersuchung ist häufig durch die Entnahme ungeeigneten Materials bedingt oder durch die Entnahme zu einer Zeit, in der kurz vorher mit desinfizierender Lösung gegurgelt wurde. Es kommt also wesentlich darauf an, das Material von den geeigneten Stellen, ohne daß Antiseptika mit den Oberflächen der Beläge in Berührung gekommen sind, möglichst aus der Tiefe der diphtherischen Membran zu entnehmen. Negative bakteriologische Befunde schließen die Diagnose Diphtherie nie aus. Man darf daher die mikroskopische Untersuchung des verdächtigen Materials niemals unterlassen, denn die Erfahrung zeigt, daß die Züchtung der Diphtheriebazillen zuweilen selbst aus Membranen, in denen sie bakterioskopisch in Reinkultur nachweisbar sind, völlig resultatlos sein kann, ohne daß es gelänge, die Ursache zu ermitteln.

Pseudodiphtheriebazillen.

Schwierigkeiten können bei der Diagnose unter Umständen die sogenannten **„Pseudodiphtheriebazillen“** oder „Diphtheroide“ bieten.

Es handelt sich hier um Bakterien, die gelegentlich als harmlose Schleimhautepiphyten in der Nasen- und Rachenhöhle des Menschen oder auf anderen Schleimhäuten sowie in Wunden gefunden werden und sich den Diphtheriebazillen morphologisch und biologisch recht ähnlich verhalten (Taf. 42. *Fig. 2*). Auch der sogenannte Xerosebazillus, der häufig im Sekret der Augenbindehaut angetroffen wird, gehört hierher. Aber abgesehen davon, daß bei diphtherieverdächtigen Krankheitsprozessen sich nur selten Pseudodiphtheriebazillen in größerer Menge finden, wird es meist gelingen, sie von den echten Diphtherieerregern zu differenzieren. Dem geübten Bakteriologen begegnen, wie *M. Neisser* und *Scheller* auf Grund ihrer reichen Erfahrungen auf diesem Gebiete besonders betonen, bei der praktischen Diphtheriediagnose nur selten Bakterien, über deren spezifische Natur von vornherein ernstere Zweifel bestehen. Fehldiagnosen werden hierdurch also zum mindesten sehr selten vorkommen. Die Pseudodiphtheriebazillen sind in der Regel etwas kürzer als die *Löffler*schen Stäbchen, meist Gram-fester und wachsen auf gewöhnlichem Agar üppiger als diese. In Gelatine erfolgt ihre Entwicklung wesentlich schneller als beim Diphtheriebazillus, Bouillonkulturen zeigen eine diffuse Trübung. Die Kolonien auf Löfflerserum sind nach 12stündigem Wachstum kleiner als die des Diphtheriebazillus; sie haben meist eine rein weiße Farbe und sehen feuchter aus, ihr Rand ist weniger gezähnt.

Ein besonders zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal bietet die *Neisser*sche Färbung. Die für den *Löffler*schen Bazillus so charakteristischen Polkörnchen werden bei den Pseudodiphtheriebazillen nicht

angetroffen, wenigstens nicht in der Regelmäßigkeit der Form und Anordnung, wie beim Diphtheriebazillus. In der Regel werden also schon die gewöhnlichen kulturellen und färberischen Merkmale der verdächtigen Stäbchen eine Entscheidung über ihre Natur zulassen. Nur in seltenen Fällen wird man weiterer differentialdiagnostischer Hilfsmittel bedürfen.

Identifizierung des Diphtheriebazillus.

Da die meisten Diphtheroiden, namentlich die Bakterien der Xerosegruppe strenge Aërobier, die echten Diphtheriebazillen aber fakultative Anaërobier sind, ist die Kultur in hoher Traubenzuckeragarschicht von differentialdiagnostischer Bedeutung. Dabei kann, wenn man den Nährböden Lackmusfarbstoff hinzufügt, gleichzeitig die Säurebildung geprüft werden. Die echten Diphtheriebazillen bilden in Nährböden, die Traubenzucker, Fruktose, Galaktose oder Mannose enthalten, in der Regel Säure, die sich in flüssigen Nährmedien quantitativ bebestimmen läßt, dagegen nicht in saccharosehaltigen Nährböden.

Für diese Zwecke sind besondere Nährböden angegeben, die in ähnlicher Weise, wie dies auch bei der Identifizierung anderer Bakterienarten gebräuchlich ist, das Verhalten der fraglichen Mikroorganismen verschiedenen Zuckerarten gegenüber als Unterscheidungsmerkmal erkennen lassen. *Thiel* empfahl die Anwendung eines Mediums, das folgendermaßen zusammengesetzt ist: Pepton, Nutrose, Traubenzucker āā 1·0, Kochsalz 0·5, Lackmuslösung *Kahlbaum* 0·5, Wasser 100·0. Nach Herstellung des Lackmusneutralpunktes werden 2·0 *ccm* einer 1proz. Lösung von kristallinischer Soda zugefügt und dann der Nährboden in Röhrchen abgefüllt, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 20 Minuten sterilisiert werden. Diphtheriebazillen rufen in dieser Lösung innerhalb 24 Stunden starke Rötung und Trübung hervor, während die Pseudodiphtherie- und Xerosebazillen sie völlig klar lassen und die blaue Farbe nicht verändern. — Das gleiche Prinzip verfolgt ein von *Rothe* angegebener fester Nährboden, der folgendermaßen hergestellt wird: Je 10 *ccm* von 1proz. Lösungen verschiedener Zuckerarten (Dextrose, Lävulose, Maltose, Rohrzucker usw.) in Lackmuslösung *Kahlbaum,* die vorher an 3 Tagen je 20 Minuten lang im Wasserbade sterilisiert wurden, werden mit 90 *ccm* Serumbouillon (4 Teile Rinderserum + 1 Teil neutraler zuckerfreier Nährbouillon) vermischt und ebenso zu Platten oder Röhrchen verarbeitet wie *Löffler*sches Serum. Nach *Rothe* greifen echte Diphtheriebazillen konstant Dextrose und Lävulose unter Säurebildung an und färben daher den blauen Nährboden rot, Pseudodiphtheriebazillen vergären zum Teil Maltose und Rohrzucker, niemals aber Dextrose und Lävulose, Xerosebazillen keine der genannten Zuckerarten. — *v. Przewoski* hat mit Aszites-Zuckerlackmusagar gute Resultate bei der Differenzierung der Diphtheriebazillen von den Diphtheroiden erzielt.

Die von *Lubinski, Prausnitz* und *Franz* aus Wunden gezüchteten und als „Paradiphtheriebazillen“ bezeichneten Stäbchen sollen sich von den echten Diphtheriebazillen und den Pseudodiphtheriebazillen durch ihre Fähigkeit, Saccharose zu vergären, unterscheiden.

Nach dem Urteil von *M. Neisser* gibt das Verhalten der Diphtheriebazillen gegenüber verschiedenen Zuckerarten, wenn auch die Befunde der verschiedenen Autoren, die diese Frage geprüft haben, in gewissem Sinne übereinstimmen, doch nicht immer so konstante Ergebnisse, wie man sie von einer differentialdiagnostisch zu verwendenden Methode verlangen muß.

Zur weiteren Prüfung fraglicher Stämme können auch die biologischen Untersuchungsmethoden herangezogen werden.

In erster Linie wäre hier die Prüfung der Tierpathogenität zu nennen. Die Pseudodiphtheriebazillen erzeugen keine Toxine und töten daher Meerschweinchen nicht unter dem Bilde einer Vergiftung. Nach Infektion mit ihnen entstehen nur harte Infiltrate im Unterhautzellgewebe. Diphtherie-Antitoxin beeinflußt die letzteren nicht, während es bekanntlich die Bildung der nach Einspritzung von Diphtheriebazillen entstehenden Infiltrate verhütet.

Sehr empfehlenswert zur Identifizierung virulenter Diphtheriebakterien, typischer wie atypischer, ist die Prüfung der von *Römer* eingeführten Intrakutanreaktion (s. S. 651). Virulente Stämme rufen noch in Dosen von $^1/_{100}$—$^1/_{1000}$ Öse einer 24stündigen Löfflerserum-Kultur in der Haut des Meerschweinchens nach 24 Stunden starke Rötung und ödematöse Schwellung der Impfstelle hervor, der in den nächsten Tagen Haarausfall und eine je nach der verabfolgten Giftmenge mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose der Haut folgt.

M. Neisser führt den Versuch in folgender Weise aus: Bei einem Meerschweinchen werden 4 Stellen der Bauchhaut mit Kalziumhydrosulfid enthaart, 3 davon zur quantitativen Virulenzprüfung, 1 zur Antitoxinkontrolle. Dann werden Verdünnungen von je 1 Öse 24stündiger Löfflerserumschrägkultur in 10 *ccm*, 100 *ccm* und 1000 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Von diesen Verdünnungen werden je 0·1 *ccm* mit geeigneter Kanüle rein intrakutan eingespritzt. An der vierten Stelle injiziert man 0·05 *ccm* der stärksten Konzentration + etwa $^1/_2$ IE, ebenfalls in 0·05 *ccm* enthalten. Prüft man nur qualitativ, so wird man nur 0·1 *ccm* der $^1/_{10}$-Ösenverdünnung verwenden. Mit der Antitoxingabe muß man vorsichtig sein, um nicht Allgemeinimmunisierung hervorzurufen; 0·1—0·5 IE scheint die richtige Menge zu sein.

Agglutinationsprüfung.

Einige Forscher haben angenommen, daß die Pseudodiphtheriebazillen nichts weiter wären als avirulente *Löffler*sche Stäbchen. Gegen diese Annahme spricht aber das Ergebnis der Agglutinationsversuche, die von *Lubowski, Schwoner, Lipstein, Schick* und *Ersettig, Kaulbach* u. a. angestellt wurden.

Hochwertig agglutinierende Diphtheriesera gewinnt man, indem man Pferden abgetötete Diphtheriebazillen in steigenden Dosen injiziert. Bei den ersten Injektionen wird den Tieren, um Giftwirkungen auszuschalten, zweckmäßig gleichzeitig Diphtherieantitoxin eingespritzt. Man kann auf diese Weise unschwer Sera mit einem Titer von 1:1000—1:10000 herstellen. Eine gewisse Schwierigkeit bei der Agglutinationsprüfung bietet die Herstellung einer gleichmäßigen und einige Zeit gleichmäßig bleibenden Aufschwemmung der Diphtherie- bzw. Pseudodiphtheriebazillen. Nach den Untersuchungen *Lubowskis* kommt man hier am besten zum Ziele, wenn man den von der Kulturschale abgeschabten Bakterienrasen in einem sterilen Kölbchen, in dem sich sterile, vorher mit Säure gewaschene und wieder entsäuerte Glasperlen befinden, mit steriler physiologischer Kochsalzlösung einige Minuten schüttelt, bis sich eine homogene Emulsion gebildet hat. Dann läßt man absetzen, pipettiert vorsichtig ab und mischt die Emulsion, um spontane Sedimentierung möglichst hintanzuhalten, zu gleichen Teilen mit Glyzerin. Der Ausfall der Reaktion wird derart geprüft, daß man je 1 *ccm* dieser Glyzerin-Kochsalzemulsion mit 1 *ccm* der Serumverdünnungen innig vermischt und bei Lupenvergrößerung feststellt, bis zu welchen Verdünnungen hin das Serum eine Zusammenballung bewirkt.

Ein einwandfrei in der geschilderten Weise hergestelltes Diphtherieserum agglutiniert die meisten echten Diphtheriestämme, auch die atypischen und avirulenten, annähernd gleichmäßig hoch, während Kulturen von Pseudodiphtheriebazillen nicht stärker beeinflußt werden als durch das normale Pferdeserum (1:10 bis 1:40). Sera, die in analoger Weise durch Vorbehandlung von Tieren mit einzelnen Pseudodiphtheriebazillenstämmen hergestellt werden, agglutinieren die homologen Kulturen wesentlich höher als Diphtheriekulturen, wirken aber auch auf andere Stämme von Pseudodiphtheriebazillen unter Umständen nicht spezifisch. Es geht daraus hervor, daß es sich bei den Pseudodiphtheriebazillen nicht um eine einheitliche Bakterienspezies handelt, sondern um eine Gruppe differenter Arten.

Nach den Untersuchungen von *H. Langer* lassen sich bei Verwendung monovalenter Kaninchensera, die durch Injektion lebender, in Diphtherieheilserum aufgeschwemmter Diphtheriebazillen gewonnen werden, zwei Gruppen von Diphtherie-

bazillen unterscheiden, von denen die eine sich als agglutinabel erweist, während die andere völlig inagglutinabel ist. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit inagglutinablen Stämmen erhält man Sera, die nur auf agglutinable Stämme wirken. Durch Absättigungsversuche ließ sich jedoch feststellen, daß auch die inagglutinablen Diphtheriebazillen die spezifischen Diphtherieagglutinine binden. Demnach ist nicht nur der Antigencharakter aller Diphtheriestämme einheitlich, sondern es besteht auch eine völlige Einheitlichkeit in der Ausbildung der Rezeptoren.

v. Przewoski hat die Komplementbindung zur Differenzierung herangezogen. Er benutzte als Antigen abgetötete, bei 37° C drei Tage digerierte Bazillen aus 24stündigen Serumkulturen. Die Immunsera werden durch intravenöse Behandlung von Kaninchen mit Aufschwemmungen verschiedener Bakterienstämme gewonnen.

Die Diphtheriediagnose ist also unter Umständen mit Schwierigkeiten verbunden und sollte deshalb nur von Geübten ausgeführt werden. Am zweckmäßigsten wird sie besonderen zentralen Untersuchungsstellen anvertraut, in denen die Verarbeitung des Materials durch geschultes Personal erfolgt und wo es an den nötigen Hilfsmitteln nicht fehlt, um der Diagnose nach jeder Richtung die wissenschaftliche Zuverlässigkeit zu geben. Solche Institute sind in Deutschland bereits in zahlreichen Städten geschaffen worden, ihre Zahl sollte aber im Interesse der allgemeinen Diphtheriebekämpfung möglichst erweitert werden.

Epidemiologie.

Die Hauptansteckungsquelle für Gesunde ist der diphtherieinfizierte Mensch. Als Erreger von Krankheiten bei Tieren kommen Diphtheriebazillen nicht vor. Die sogenannte Hühner- und Kälberdiphtherie sind ätiologisch noch nicht völlig geklärt, aber von der *Löffler*schen Diphtherie scharf zu trennen. Wir haben also bei der Diphtherie die gleichen **epidemiologischen Verhältnisse** wie bei den meisten anderen Infektionskrankheiten und finden auch hier wieder, daß der Infektionsstoff hauptsächlich durch Leichtkranke, die als solche nicht erkannt werden, oder durch Rekonvaleszenten verbreitet wird. Bei den Rekonvaleszenten dauert die Ausscheidung häufig sehr lange.

Abel z. B. fand noch 65 Tage, *Trump* 82 Tage, *Jessen* 4 Monate, *Hewlett* und *Nolan* 6 Monate, *Fibiger* 9 Monate, *Le Gendre* und *Pochon* 1½ Jahre, *Prip* 22 Monate und 4 Jahre, *Neisser* 8 Jahre nach Ablauf der akuten Erscheinungen Diphtheriebazillen. Über die Häufigkeit längerer Persistenz der Erreger bei Rekonvaleszenten seien folgende Erfahrungen mitgeteilt: *Scheller* konnte Diphtheriebazillen nachweisen

weniger als 10 Tage bei 23%	mehr als 41 Tage bei 10%
mehr „ 11 „ „ 77%	„ „ 51 „ „ 7·6%
„ „ 21 „ „ 35%	„ „ 61 „ „ 5%
„ „ 31 „ „ 18%	„ „ 90 „ „ 2%

der untersuchten 339 Fälle. — Ein ähnliches Ergebnis hatten die Untersuchungen *E. Neissers* in Stettin. Bei seinen etwa 500 Fällen waren die Bazillen, vom Krankheitsbeginn an gerechnet, nach 2 Wochen bei 22·7%, nach 3 Wochen bei 51·5%, nach 4 Wochen bei 82·5% und nach 5 Wochen bei 96·2% verschwunden. — *Tjaden* stellte in Bremen das Freisein von Diphtheriebazillen fest

nach 2 Wochen bei 67%	nach 8 Wochen bei 97·4%
„ 3 „ „ 75%	„ 9 „ „ 99·3%
„ 4 „ „ 83·6%	„ 10 „ „ 99·5%
„ 5 „ „ 89.1%	„ 11 „ „ 99·9%
„ 6 „ „ 93·4%	„ 14 „ „ 99·95%
„ 7 „ „ 96·9%	„ 17 „ „ 100%

der mehrfach untersuchten 1338 Fälle. Erwachsene und Kinder verhielten sich in den ersten 3 Wochen annähernd gleich, von da ab nahm aber bei den Erwachsenen die Zahl der Dauerausscheider schneller ab als bei den Kindern. — Auch aus anderen Ländern liegen derartige Feststellungen vor.

Bei den Diphtheriebazillenträgern, die also nicht erkrankt waren und nicht erkranken, handelt es sich nach den neueren Feststellungen ausschließlich um Individuen, die mit Diphtheriekranken, sei es direkt, sei es indirekt, in mehr oder weniger nahe Berührung getreten sind.

Scheller fand bei ganz gesunden Personen, bei denen ein Konnex mit Diphtheriekranken ausgeschlossen werden konnte, niemals Diphtheriebazillen, *Kober* unter 600 gesunden Schulkindern nur 15mal. Nur bei 5 dieser Fälle, d. h. bei 0·83%, gelang der Nachweis einer Infektionsquelle nicht. Der Diphtheriebazillus ist also keineswegs als ubiquitär anzusehen, sein Vorkommen setzt vielmehr stets einen Zusammenhang mit einem früheren Diphtheriefalle voraus. In der unmittelbaren Umgebung Diphtheriekranker werden Bazillenträger sehr häufig gefunden. *Scheller* konnte bei Untersuchungen ganzer Familien mehrfach feststellen, daß beinahe sämtliche Mitglieder einer Familie, in der ein Diphtheriefall vorkam, früher oder später Diphtheriebazillen aufwiesen. Im ganzen erhielt er bei 38% aller untersuchten Angehörigen von diphtheriekranken Personen positive Resultate.

Einwandfreie Fälle, in denen durch gesunde Bazillenträger, Dauerausscheider oder Rekonvaleszenten die Krankheit verbreitet worden ist, sind in sehr großer Zahl in der Literatur mitgeteilt worden, so daß an der überaus großen Bedeutung dieser Übertragungsart heute kein Zweifel mehr besteht. Erwähnenswert ist noch, daß nach *Kobers* Untersuchungen die Diphtheriebazillen bei Bazillenträgern bei weitem nicht so lange persistieren, wie bei Rekonvaleszenten.

Besonders gefährlich für die Weiterverbreitung sind die Fälle von sogenannter chronischer Diphtherie, bei der sich nach den Untersuchungen von *E. Neisser* und *Kahnert* sowie *Scheller* die Bazillen über Jahr und Tag auf den Schleimhäuten des Nasenrachenraumes und der Nebenhöhlen der Nase halten. Ferner wird ein langes Persistieren der Diphtheriebazillen nicht selten auf der Schleimhaut der Paukenhöhle (vergl. S. 641) beobachtet, seltener auch auf den Augenbindehäuten. Andere Schleimhäute sind hierin praktisch ohne Bedeutung.

Die epidemiologisch wichtigste Form der Krankheitsverbreitung ist zweifellos die **Kontaktinfektion,** bei der der Infektionsstoff entweder direkt durch Anhusten, Küssen usw. oder indirekt durch infizierte Hände, Eßgeschirre, Spielsachen usw. übertragen wird. Gemeinsame Ansteckungsquellen, wie Milch und Wasser, spielen bei der Diphtherieverbreitung nur eine untergeordnete Rolle.

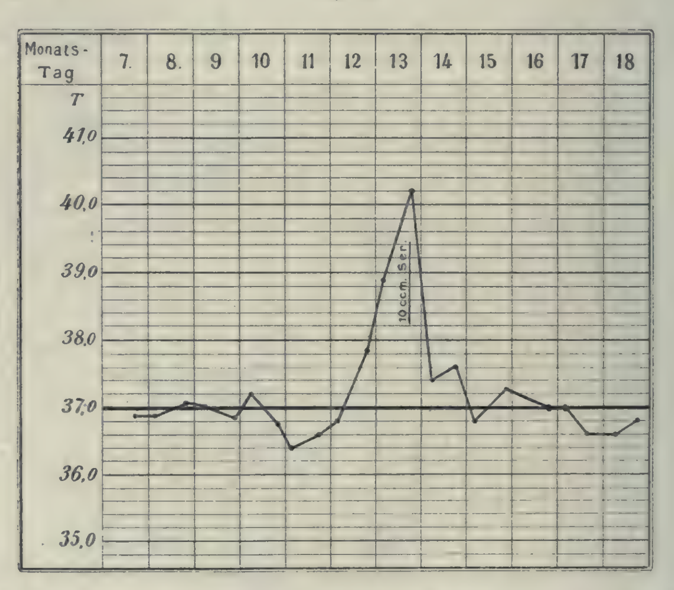
Daß unter besonderen Umständen auch Nahrungsmittelinfektionen einmal zur Diphtherieverbreitung führen können, lehrt folgende Beobachtung von *Sobernheim* und *Nagel.* Während der Kriegszeit wurden in einer Stadt in verschiedenen, räumlich getrennt untergebrachten und auch in keinem nachweisbaren näheren Verkehr miteinander stehenden Bevölkerungsgruppen plötzlich und gleichzeitig gehäufte Fälle von Diphtherieerkrankungen beobachtet. Alles wies auf eine gemeinsame Ansteckungsquelle hin, die aber, mangels anderer Verkehrsbeziehungen, nur in der Zentralküche gesucht werden konnte, aus der sämtliche Erkrankte ihr Essen zugeschickt bekamen. Bei näherer Nachforschung ergab sich, daß von 40 in dieser Küche beschäftigten Frauen mehrere starke diphtherische Beläge im Rachen aufwiesen und 11 von ihnen Diphtheriebazillen ausschieden. Immerhin dürfte nach den allgemeinen epidemiologischen Erfahrungen eine solche Übertragungsweise zu den ganz außergewöhnlichen Vorkommnissen zu rechnen sein.

Da die Diphtherie vorwiegend eine Krankheit des jugendlichen Lebensalters ist, kommt für ihre Verbreitung der Schule eine ganz besondere Bedeutung zu. In gleicher Weise sind die überfüllten Wohnungen der ärmeren Bevölkerung epidemiologisch wichtig. In den schmutzigen, schlecht gelüfteten und zum Teil feuchten Wohnungen

der großen Arbeiterkasernen, namentlich in den unteren Stockwerken, in die Sonnenlicht selten eindringt, hält sich die Krankheit, wenn nicht energisch eingegriffen wird, oft viele Monate hindurch.

Nachdem die Serumtherapie und Serumprophylaxe der Diphtherie überall Gemeingut der Ärzte geworden ist, ist die Diphtheriemortalität und -morbidität auf ein Niveau gesunken, das seit einer Reihe von Jahren annähernd konstant ist. Die Ausrottung der Seuche als Volkskrankheit wird aber nicht früher erreicht werden, als bis es gelingt, die gesunden Bazillenträger ihrer Infektiosität zu berauben, d. h. von virulenten Diphtheriebazillen zu befreien.

Fig. 80.

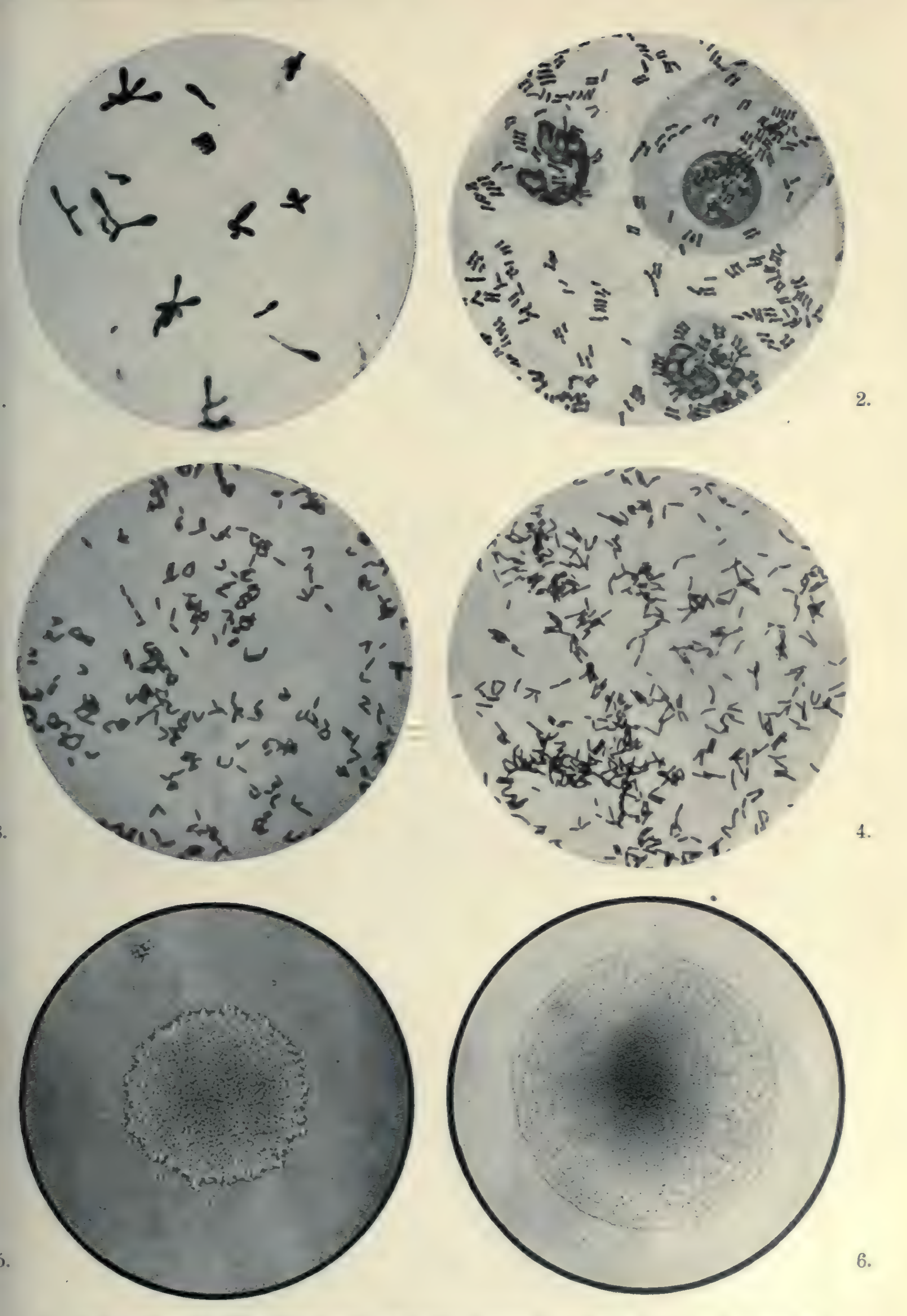


Typische Wirkung des zu Beginn einer Diphtherieerkrankung injizierten Antitoxins. Beobachtung von *Stooß*.

Die Frage der **Behandlung der Bazillenträger** ist überaus schwierig und ein noch ungelöstes Problem (s. S. 670). Wie *v. Drigalski*, *Sobernheim* und *Sommerfeld* hervorheben, hat die Ermittlung der Bazillenträger durch eine obligatorische Nachuntersuchung aller Rekonvaleszenten und ihre Behandlung schon einen großen Wert für die Diphtherieprophylaxe insofern, als sie die von den Infektionsstoffträgern ausgehende Gefahr vermindert. Würde es möglich sein, die Überführung eines jeden Diphtheriefalles in ein Krankenhaus zu erreichen und die Entlassung des Patienten nicht von der klinischen, sondern von der „bakteriellen" Genesung, d. h. von dem Zeitpunkt abhängig zu machen, wo der Betreffende durch bakteriologische Untersuchung frei von Infektionsstoffen befunden wird, so wäre ein wichtiger Schritt auf dem Wege der Diphtherieausrottung getan.

Immunität.

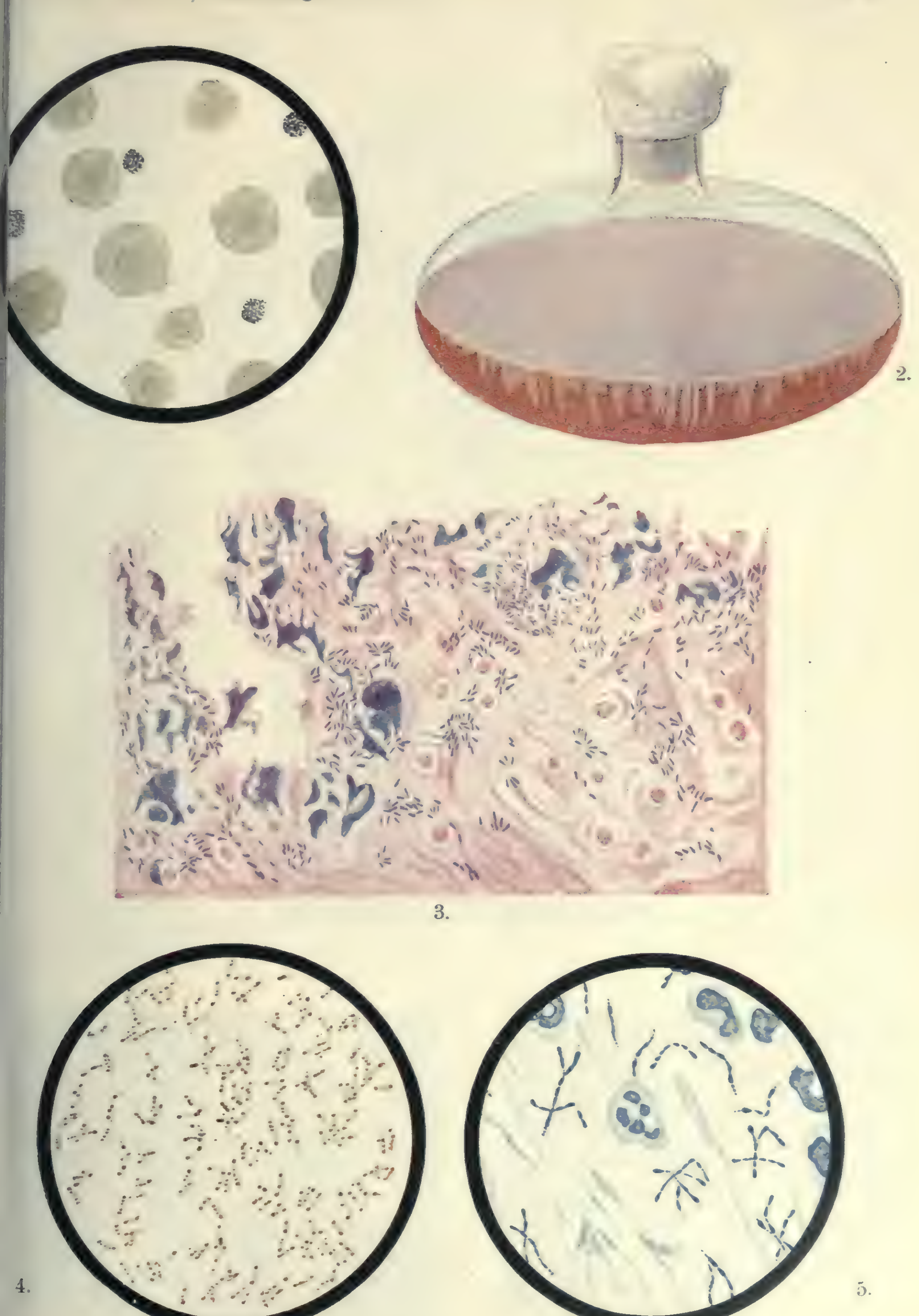
Die experimentelle Erforschung der **Diphtherie-Immunität** hat, seitdem sie zuerst im Jahre 1890 durch *Ferran* in Angriff genommen wurde, in verhältnismäßig kurzer Zeit theoretisch und praktisch außerordentlich wichtige Ergebnisse gezeitigt.



1. Keulenformen und Verzweigungen der langgestreckten Diphtheriebazillen. — 2. Sekret mit diphtherieähnlichen Bakterien bei nicht gonorrhoischer Vulvo-Vaginitis. — 3. Gedrungene, dicke Formen kurzer Diphtheriebazillen. — 4. Schlanke Formen der Diphtheriebazillen von mittlerer Länge. — 5. Kolonie auf Agar von einer groben Form. Vergr. 85fach. — 6. Kolonie auf Agar von einer schlanken Form. Vergr. 85fach.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





1. Kolonien von Diphtheriebazillen und Streptokokken auf Serumplatte bei durchfallendem Licht. (Schwache Vergrößerung.) — 2. Wachstum des Diphtheriebazillus auf Bouillon. — 3. Schnitt durch diphtherische Membran. — 4. Diphtheriebazillen von Serumplatte. Färbung nach *M. Neisser*. — 5. Ausstrichpräparat aus Diphtheriemembran. Färbung mit *Löfflers* Methylenblau. Sehr starke Vergrößerung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



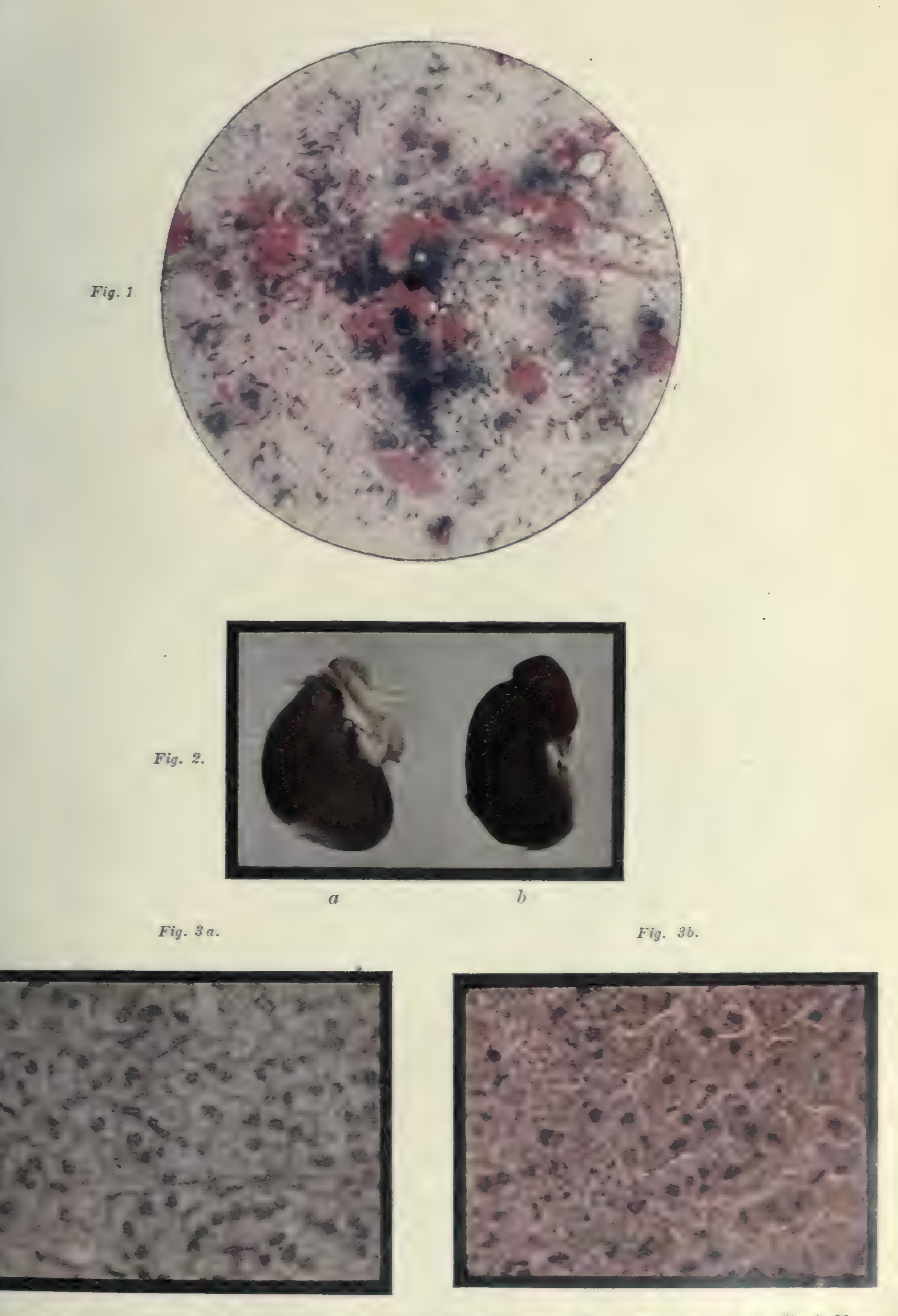
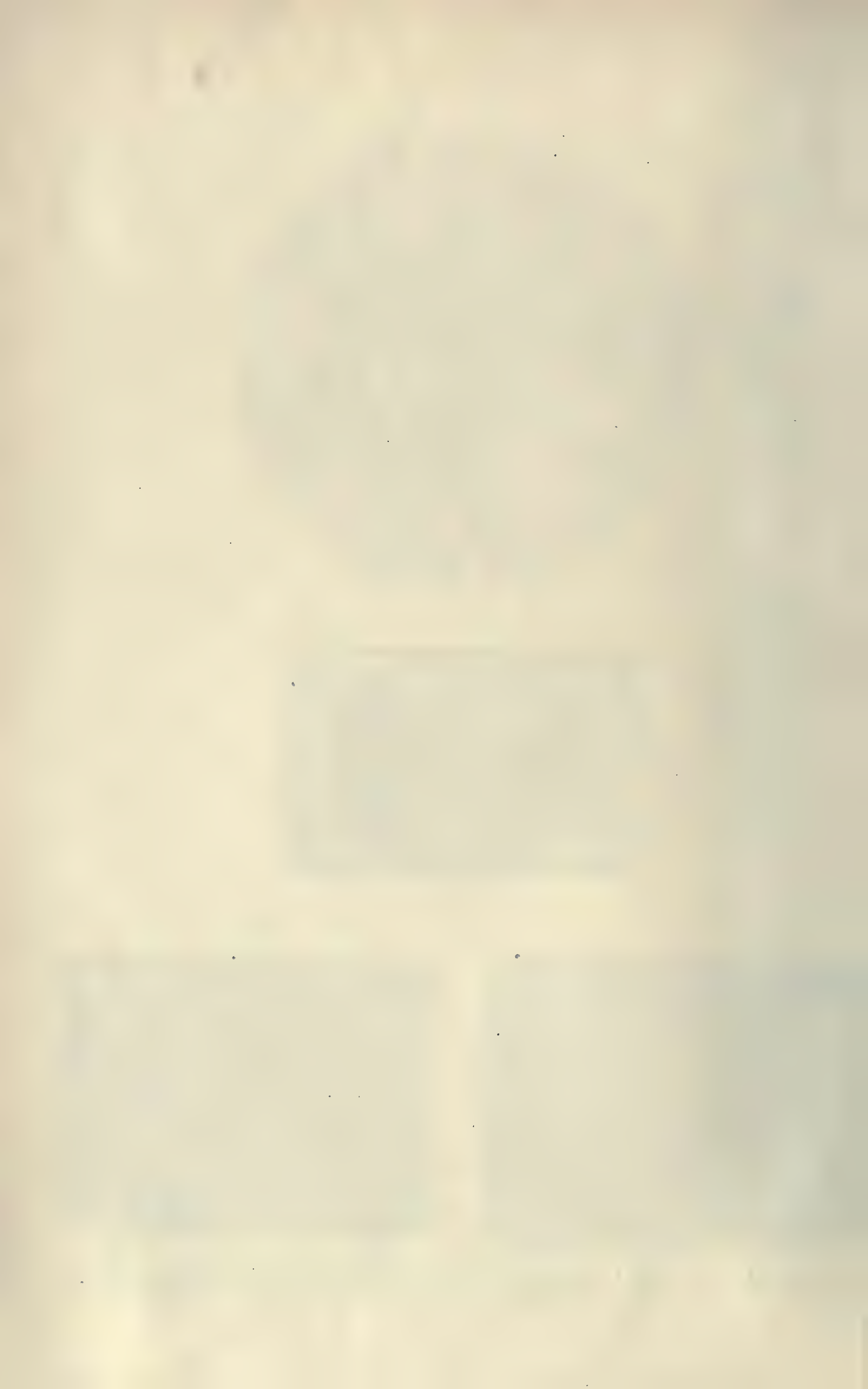


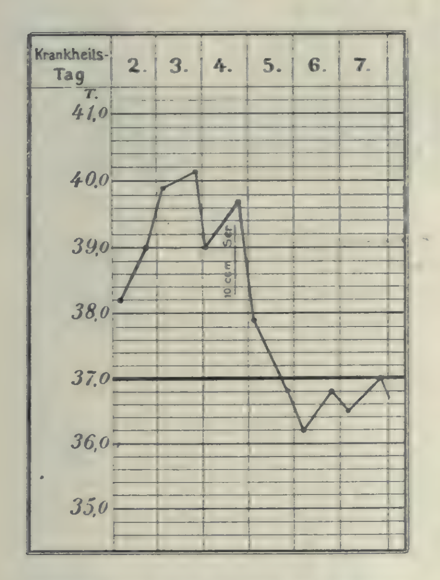
Fig. 1. Ausstrich aus dem Abszeß an der Impfstelle einer Maus nach kutaner Diphtherieinfektion. — Fig. 2. Meerschweinchenniere: a = normal; b = diphtherieinfiziert. — Fig. 3a. Schnitte durch Nebenniere, normal. — Fig. 3b. Schnitt durch diphtherieinfizierte Meerschweinchennebenniere.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fast gleichzeitig mit *Ferran* gelang es *C. Fraenkel* und *Brieger*, das Prinzip der aktiven Immunisierung von kleineren Versuchstieren in umfassender Weise zu klären. Diese Autoren zeigten, daß man mit abgetöteten Diphtheriebouillonkulturen ebenso wie mit lebenden Kulturen, deren Virulenz durch Zusatz geringer Mengen von Jodtrichlorid abgeschwächt ist, oder durch Einverleibung einer untertödlichen Dosis von Gift oder lebenden Infektionserregern gegen die spätere Infektion mit vollvirulenten *Löffler*schen Stäbchen immunisieren kann. An diese aktiven Immunisierungsversuche schloß sich die fundamentale Entdeckung des Diphtherie-Antitoxins durch *E. v. Behring* an. *Behring* fand, daß im Blute der mit Diphtheriegift vorbehandelten und so gift- und infektionsfest gemachten Tiere spezifische Antitoxine auftreten. Diese haben die Fähigkeit, das Diphtheriegift im Reagenzglase und im Tierkörper unschädlich zu machen, indem sie sich mit ihm nach Art einer chemischen Verbindung vereinigen. In großen Versuchsreihen konnten *Behring* und sein Mitarbeiter *Wernicke* an den verschiedensten Tieren, namentlich an Meerschweinchen, zeigen, daß dem Serum nicht nur Schutzkraft gegenüber der nachfolgenden Infektion oder Vergiftung innewohnt, sondern daß auch bereits kranke Tiere durch die Einverleibung des Antitoxins geheilt werden können. Nachdem so durch Tierversuche die therapeutische und prophylaktische Wirksamkeit des Diphtherie-Antitoxins sichergestellt war, wurde seine Verwendung beim Menschen in die Wege geleitet. *Ehrlich* schuf dann sichere Methoden der Wertbestimmung, durch die es auch ermöglicht wurde, den Gang der Immunisierung bei der Hochtreibung der antitoxischen Immunität an Pferden genau zu regeln.

Fig. 81.



Typisches Beispiel der Wirkung des Diphtherieserums. Beobachtung von *Stooß*.

Serumtherapie.

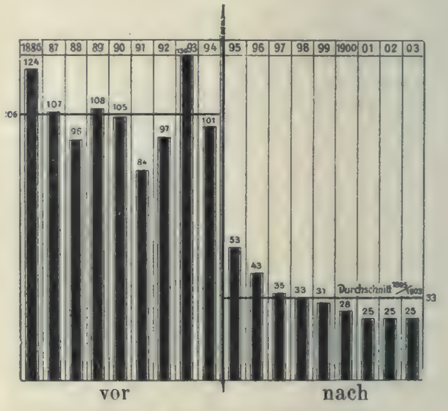
Die Erfolge der **Serumtherapie,** die seit dem Jahre 1894 in allen Kulturländern Allgemeingut der Ärzte geworden ist, sind in allen Fällen unverkennbar, in denen rechtzeitig genügende Mengen des Serums eingespritzt werden. Durch die Anwendung des Antitoxins werden sehr viele Diphtheriekranke, die ohne Anwendung des Serums sicherlich verloren wären, geheilt. Die Unterlassung der Serumtherapie bei Diphtherie ist also ein Kunstfehler. Man darf sich auch durch die Angst vor anaphylaktischen Erscheinungen, wie *Pfaundler* neuerdings wieder betont hat, niemals vor der nötigenfalls auch wiederholten Anwendung großer Serumdosen abhalten lassen. Das schwere Krankheitsbild ändert sich 10—12 Stunden nach rechtzeitiger Einverleibung einer genügenden Dosis des Antitoxins oft ganz überraschend. Die in benommenem Zustande unter hohem Fieber mit kleinem Puls daliegenden Patienten fangen wieder an, Interesse zu zeigen; Kinder, die vorher völlig teilnahmslos waren, sitzen wieder im Bett und verlangen nach Spielsachen. Ihr Appetit kehrt wieder, und in kurzer Zeit stellt sich die Genesung ein. Den Einfluß der Seruminjektion auf das Fieber zeigen Fig. 80 und 81.

Aber nicht nur durch die unmittelbare ärztliche Beobachtung kann der therapeutische Wert des Diphtherieserums bewiesen werden,

sondern auch durch die Statistik. Überall ist seit der Einführung des Diphtherie-Antitoxins die Diphtheriemortalität, die in der Vorserumzeit nach *Heubner* bei den in den drei ersten Krankheitstagen in Behandlung Genommenen durchschnittlich 35% betrug, gesunken (Taf. **45** und Fig. 82—83 und 85—88). Dies kann nicht, wie *Gottstein* u. a. beweisen wollten, mit einer Änderung des Charakters der Diphtherie zusammenhängen. Es wäre völlig unverständlich, warum in den einzelnen Ländern diese Änderung des Charakters der Krankheit immer gerade mit der Einführung der Serumtherapie zeitlich fast völlig zuammenfiel.

Fig. 82.

Von 100 000 Menschen starben an Diphtherie in deutschen Städten von mehr als 15 000 Einwohnern:

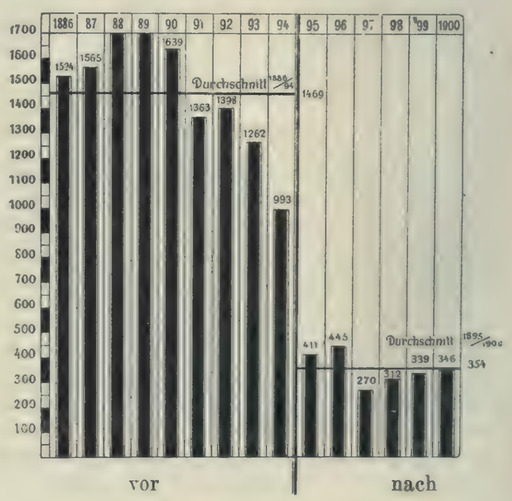


Einführung der Serumbehandlung.
(Nach *Jaeger*.)

Die Erfolge der Serumtherapie sind abhängig: 1. von der Zeit, die zwischen Infektion und Einleitung der spezifischen Therapie verflossen ist, 2. von der richtigen Bemessung der Serumdosis und 3. von der Applikationsweise des Serums. Aus den Untersuchungen von *Doenitz* und *Berghaus* wissen wir, daß 2 Stunden nach der experimentellen Gifteinverleibung bei Tieren zur Neutralisierung des Toxins schon 10fach größere Antitoxinmengen notwendig sind, als bei der Seruminjektion nach 1 Stunde.

Fig. 83.

Todesfälle an Diphtherie in Paris



Einführung der Serumbehandlung.
(Nach *Jaeger*.)

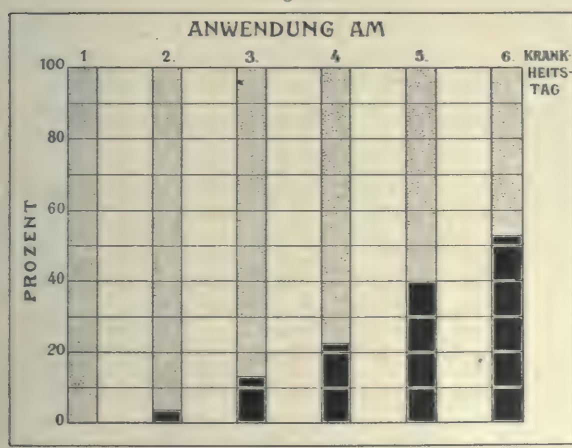
Die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Anwendung des Serums erhellt jedoch nicht nur aus den Ergebnissen der Tierversuche, sondern auch aus den Erfahrungen der Praxis. Von den zahlreichen statistischen Angaben, die hierüber in der Literatur aller Länder vorliegen, seien nur die folgenden kurz zusammengestellt:

Einleitung der Serumbehandlung	Von 100 Kranken starben nach					
	Baginsky	*Ganghofer*	*Ehrlich*	*Kossel*	*Weissenberger*	*Brückner*
Am 1. Krankheitstag . .	2·7	0	0	0	0	4·1
„ 2. „ . .	10·45	8·4	—	2·8	—	7·7
„ 3. „ . .	14·3	14·2	—	13·3	—	12·6
„ 4. „ . .	23·7	17	—	23·1	—	15·8
„ 5. „ . .	39·9	—	53·5	40	—	20·4
„ 6. „ . .	30·8	—	—	47	—	19·3
„ 7. „ . .	25	—	—		—	28
„ 8. „ . .	33·3	—	—	49	21·73	—
„ 9. „ . .	50	—	—		—	—

Die von *Lingner* berechneten Mortalitätszahlen sind aus Fig. 84 ersichtlich.

Die serumtherapeutischen Erfolge können zweifellos noch erhöht werden, wenn man statt der subkutanen Einspritzung die viel schneller wirksame intramuskuläre oder — bei schweren Erkrankungen — die intravenöse Einverleibung anwendet. Die neueren Forschungen haben gelehrt, daß sich bei Injektion großer Antitoxinmengen noch Diphtheriefälle heilen lassen, in denen schon schwere Vergiftungserscheinungen vorliegen. Während man bei frischen Erkrankungen mit der einmaligen Injektion von 1500 bis 3000 Immunitätseinheiten auskommt, müssen hier wesentlich höhere Dosen, und zwar nötigenfalls mehrmals, injiziert werden. Selbst postdiphtherische Lähmungen, von denen man früher annahm, daß sie durch die Serumbehandlung nicht beeinflußt würden, lassen sich, wie die Berichte aus der *Heubner*schen Klinik in der Berliner Charité und von *Comby, Mourniac, Middleton, Cairuss* u. a. beweisen, durch wiederholte intravenöse Einspritzung großer Serumdosen unter Umständen heilen, wenn sie noch nicht lange bestehen. Dosen bis zu 80000 IE wurden in solchen Fällen mit gutem Erfolge injiziert. Erscheinungen der Serumkrankheit traten dabei weder häufiger noch stärker auf, als bei subkutaner Anwendung geringerer Serumgaben. Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß man hochwertige

Fig. 84.

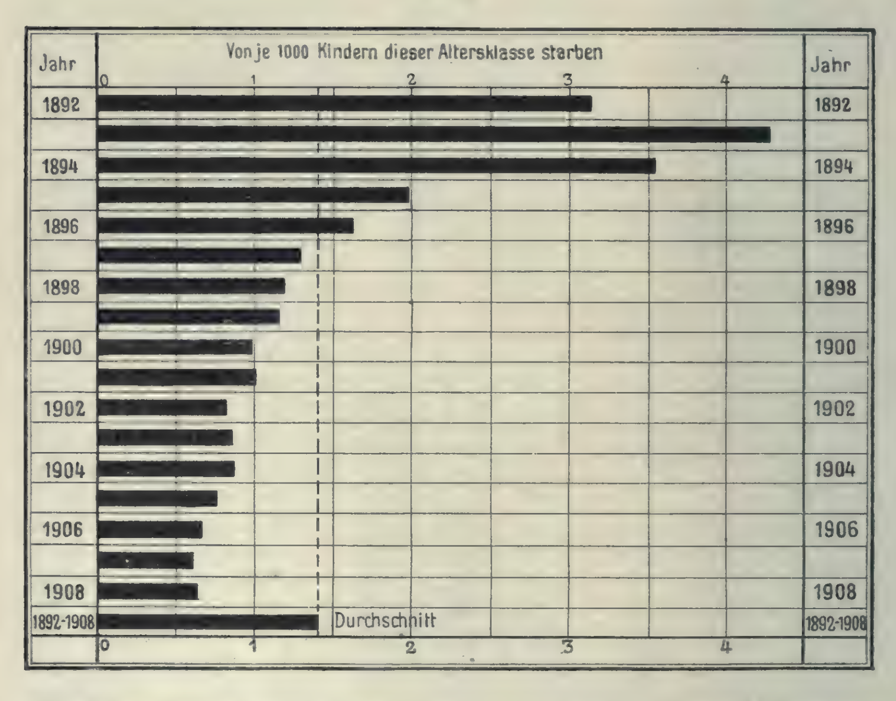


Wirksamkeit des Diphtherieserums an den verschiedenen Krankheitstagen. (Nach *Lingner*.)

Sera verwendet, in denen also die nötigen Antitoxindosen in verhältnismäßig geringen Serummengen enthalten sind. Der Heilwert des Diphtherieserums ist seinem nach *Ehrlichs* Methode bestimmten Gehalt an Immunitätseinheiten direkt proportional.

Wie *Rosenau* und *Anderson* u. a. gezeigt haben, gelingt es experimentell einigermaßen sicher bei Meerschweinchen, durch nicht akut tödlich wirkende Diphtherietoxinmengen oder durch Diphtherie-Toxin-Antitoxingemische mit einem gewissen Giftüberschuß Erscheinungen hervorzurufen, die den postdiphtherischen Lähmungen beim Menschen entsprechen. Bei diesen experimentell erzeugten Lähmungen ist eine Wirkung des Antitoxins nur dann festzustellen, wenn das Serum

Fig. 85.



Todesfälle an Diphtherie und Krupp bei Kindern von 1—15 Jahren in 10 Staaten des Deutschen Reiches 1892—1908. (Reichs-Gesundheitsamt.)

spätestens 24 Stunden nach der Infektion einverleibt wird; schon 48 Stunden nach der Infektion genügen selbst 4000 IE nicht mehr, um Lähmungen und den Tod des Tieres zu verhindern, während bei gleichzeitiger Injektion 1 IE zur Verhütung der Krankheitserscheinungen genügt.

Die von *Behring*, *Ehrlich* und vielen anderen namhaften Immunitätsforschern und Klinikern vertretene Auffassung, daß der Heilwert eines Diphtherieserums seinem nach *Ehrlichs* Methode bestimmten Gehalt an Antitoxineinheiten parallel geht, wurde von *Roux*, später von *Cruveilhier* und von *Kraus* und *Schwoner* bestritten, die aus den Ergebnissen ihrer Tierexperimente schlossen, daß für die Wirksamkeit des Serums im Körper nicht so sehr sein Antitoxingehalt, als vielmehr sein Gehalt an „antimikrobischen“ Stoffen bzw. die Avidität der Immunsubstanzen zu den Toxinen maßgebend sei. Die auf breiter Basis von *Marx*, *Steinhardt* und *Banzhoff*, *Brüstlein*, *Berghaus*, *Kolle* und *Schloßberger* ausgeführten Untersuchungen haben jedoch in unzweideutiger Weise dargetan, daß die alte *Ehrlichsche* Anschauung zu Recht besteht und daß somit auch die auf ihr aufgebaute Wertbemessung des Diphtherieheilserums durchaus einwandfrei ist.

Im Gegensatz zu den meisten früheren Autoren, die bei ihren Heilversuchen den Versuchstieren fast ausschließlich keimfreie Bouillongifte und dann nach Ablauf einer bestimmten Zeit Serum injizierten, stellten *Kolle* und *Schloßberger*, um den natürlichen Verhältnissen beim diphtheriekranken Menschen näher zu kommen, auch zahlreiche Heilversuche bei Meerschweinchen an, die mit lebenden Bakterien in verschiedenen Dosen subkutan oder perkutan (Einreiben der Bakterien auf die rasierte Bauchhaut) infiziert worden waren. Dabei ergab sich, daß das antitoxische Diphtherieheilserum, das mit keimfreien Bouillongiften eines oder mehrerer Stämme hergestellt wird, nicht nur gegenüber der Diphtherievergiftung der Meerschweinchen mit den in vitro hergestellten Toluolgiften einer großen Anzahl verschiedener Stämme, sondern auch bei der Infektion der Tiere mit lebenden Bakterien sämtlicher geprüfter Kulturen Heilwirkung entfaltet. Diese Heilkraft des Diphtherieserums geht seinem Antitoxingehalt parallel und ist um so stärker, je früher nach der Injektion des Giftes oder der Bakterien die Anwendung des Heilserums erfolgt. Je größer das Zeitintervall ist, um so größere Antitoxinmengen müssen angewendet werden, um noch einen Effekt zu erzielen. Es gibt, wie *Dönitz* auch für Tetanusgift (s. S. 552) festgestellt hat, einen nach der Größe der Infektionsdosis verschiedenen Zeitraum, bei dem es auch bei Anwendung größter Dosen hochwertigen (tausendfachen) Heilserums nicht mehr gelingt, den Tod der mit lebenden Diphtheriebakterien infizierten Meerschweinchen zu verhindern.

Wie schon (S. 649) erwähnt wurde, entfaltet das mit Bouillongiften eines Stammes hergestellte Diphtherieheilserum eine Heilwirkung nicht nur dem homologen Gift und den homologen, lebenden Bakterien, sondern auch Reagenzglasgiften und lebenden Bakterien anderer Diphtheriestämme gegenüber. Daß die von den Diphtheriebazillen im Tierkörper gebildeten Toxine in der Tat mit den in vitro sezernierten Giften identisch sind, konnte auch dadurch bewiesen werden, daß der Heilwert der Sera von Pferden, die mit lebenden Diphtheriebakterien (von *Löffler*-Serumkulturen) eines Stammes immunisiert worden waren, ihrem nach der *Ehrlich*schen Methode bestimmten Antitoxingehalt entsprach (*Kolle* und *Schloßberger*). Die von *Roux* und seiner Schule vertretene Auffassung, daß die Diphtheriebazillen nicht nur durch ihr Toxin, sondern auch noch durch ihre sonstigen Lebensäußerungen oder ihre Leibessubstanz (Endotoxin) krankmachend wirken, ist dadurch wohl endgültig widerlegt.

Die Einverleibung der geringen Serummengen, in denen die nötige Antitoxindosis enthalten ist, nämlich von etwa 5—10 *ccm* hochwertigen Serums ist selbst bei kleinen Kindern absolut unschädlich. Es stellen sich zwar gelegentlich nach den Injektionen urtikariaähnliche Ausschläge und Gelenkschwellungen ein, aber diese auf irritierende Stoffe des Tierserums, im besonderen des Pferdeserums zurückzuführenden Veränderungen pflegen fast immer rasch, ohne Hinterlassung bleibender Schädigungen zurückzugehen.

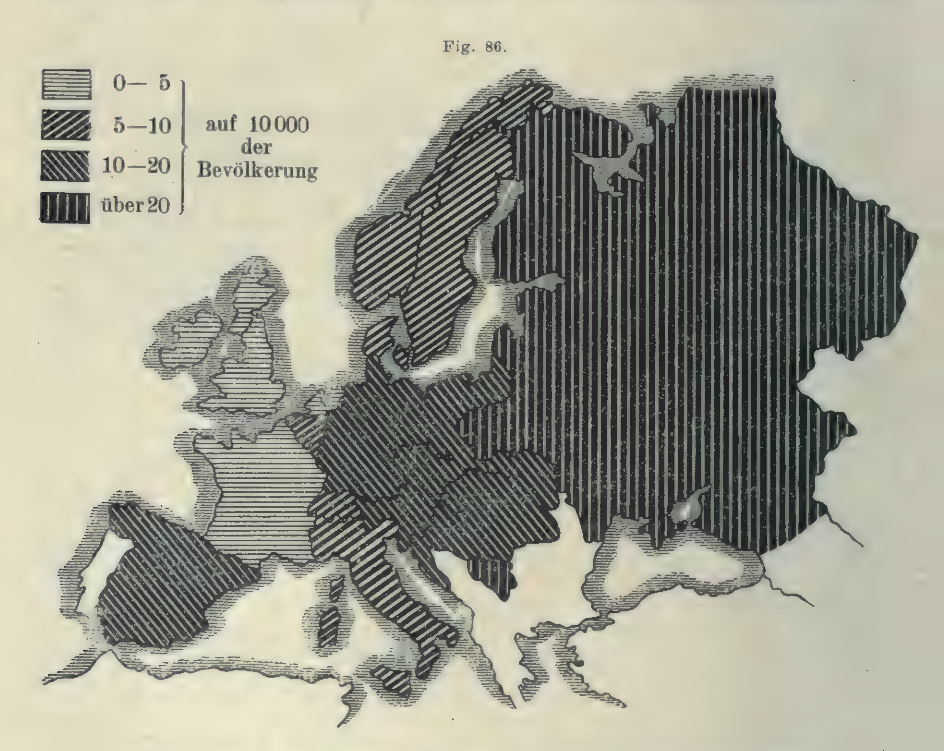
Die Art der Serumapplikation ist, wie die Untersuchungen der neueren Zeit gezeigt haben, viel bedeutungsvoller, als früher angenommen wurde. Es wurde festgestellt, daß die Resorptionsverhältnisse für die Wirksamkeit des Serums bei der früher ausschließlich angewendeten subkutanen Einverleibung bedeutend ungünstiger liegen, als bei intramuskulärer und intravenöser Injektion. *Berghaus* fand bei seinen Tierversuchen, daß die intravenöse Einverleibung des Antitoxins 500mal stärker wirkte, als die subkutane, und 90mal stärker, als die intraperitoneale. Die Konzentration des Serums im Blut ist, wie *Morgenroth* zeigte, für die Bindung des Toxins durch das Antitoxin von ausschlaggebender Bedeutung. Es werden also, wenn genügende Mengen der wirksamen Stoffe auf kürzestem Wege direkt in die Blutbahn eingeführt werden, wesentlich bessere Erfolge erzielt werden, als wenn die Antitoxine in das Unterhautzellgewebe eingespritzt und von hier aus erst allmählich resorbiert werden. Die Resultate, die bisher mit der intravenösen Injektion erreicht wurden, ermutigen zu der Hoffnung, daß auch in den schweren foudroyanten Fällen und bei Kranken, die erst in späteren Krankheitstagen in Behandlung kommen, die Serumtherapie in höherem Grade lebensrettend wirken wird, als es bei der bisherigen Applikationsweise der Fall war.

Schreiber hat über 20 sehr schwere Fälle von Diphtherie berichtet, bei denen große Serumdosen intravenös injiziert wurden. Einem $1^1/_2$jährigen Kinde wurden auf diese Weise z. B. 6000 I E, einem 6jährigen Kinde 10 000 I E einverleibt. Abgesehen von einem Kranken, der am 13. Krankheitstage an Herzlähmung starb, wurden alle diese Patienten geheilt. *Felte* hat mit gleich günstigem Erfolge 145 Fälle mit 3000—8000 I E intravenös behandelt. Die intravenösen Injektionen sind in der Hand des Geübten durchaus ungefährlich, eine schädliche Einwirkung des in dem Serum enthaltenen Karbols, Kresols oder Tikresols hat sich nicht gezeigt.

Wo die intravenöse Injektion nicht durchführbar ist, empfiehlt sich die **intramuskuläre** Einspritzung, die nach den Ergebnissen, die *Morgenroth* im Tierversuch erhielt, noch 5—7mal stärker wirksam ist, als die subkutane. Die Einspritzung wird in die Glutäen vorgenommen und ruft Infiltrationen oder stärkere Schmerzen nicht hervor. *Gabriel* injizierte auf diese Weise älteren Kindern 9 *ccm* = 4500 IE, Säuglingen 6 *ccm* = 3000 IE und sah auch bei dieser Applikation gute Erfolge.

Besteht die Erkrankung schon zu lange, ist bereits zu viel Gift im Körper aufgespeichert und an die Nervenzentren fest verankert, so gelingt es, wie *Doenitz* im Tierversuch zeigte, auch durch Einverleibung großer Mengen des Antitoxins nicht mehr, die Vergiftung zu paralysieren. Auch bei septischer Diphtherie, wenn schon große Mengen von

Fig. 86.



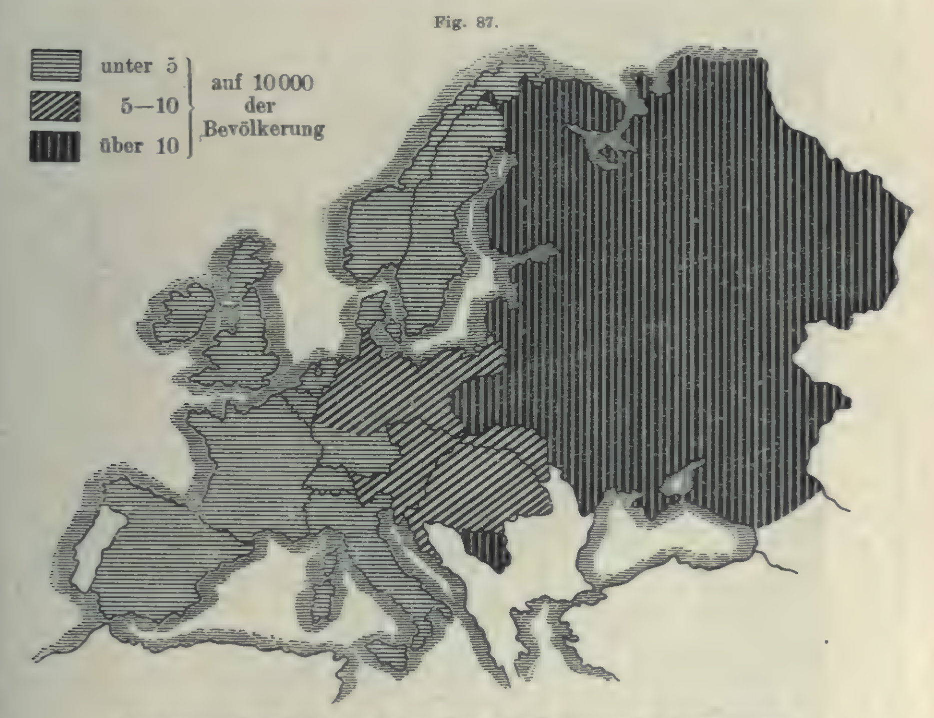
Diphtheriemortalität in Europa in der Zeit vor Anwendung des Diphtherieserums.

Streptokokken in die Gewebe eingedrungen sind, erweist sich das Serum meist als wirkungslos. Der Tod ist hier weniger den Diphtheriegiften, als der septischen Infektion zuzuschreiben, auf die das Diphtherie-Antitoxin naturgemäß keinen Einfluß hat. Außerdem wird es aber stets auch Diphtheriefälle geben, bei denen sich keine Komplikationen finden und wo das Serum trotzdem versagt. Hier handelt es sich in der Regel um schwächliche Personen, meist Kinder, die wenig Widerstandskraft gegen die Infektion und Intoxikation besitzen und so empfindlich gegen die Gifte sind, daß der Tod verhältnismäßig rasch eintritt, oder um die sog. maligne oder foudroyante Form der Diphtherie, die früher (S. 640) erwähnt ist. *Schick* nimmt an, daß bei der Diphtheria gravissima schon im Momente der Diagnosenstellung die Dosis letalis des

Diphtherietoxins für den Menschen fast oder ganz erreicht, vielleicht mehrfach überschritten ist. Daneben spielen natürlich andere Momente, wie Ausdehnung des diphtherischen Prozesses, Larynxstenose etc., eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Schick erzielte bei diphtheriekranken Kindern, denen er nach Art der *Pirquet*-schen Tuberkulinprobe ein auf den 10. Teil seines Volumens (im Vakuum bei 30° C) eingeengtes Diphtherietoxin in kleine Hautläsionen brachte, eine Kutanreaktion. Diese Reaktion ist spezifisch, denn sie bleibt aus, wenn das Toxin vorher durch Antitoxin abgesättigt wird. Der Ausfall der Diphtherie-Kutanreaktion wird wohl durch den Antitoxingehalt des Blutes bedingt. Der Grad der Reaktion gibt daher einen Maßstab der individuellen Disposition zur Erkrankung an Diphtherie und

Fig. 87.



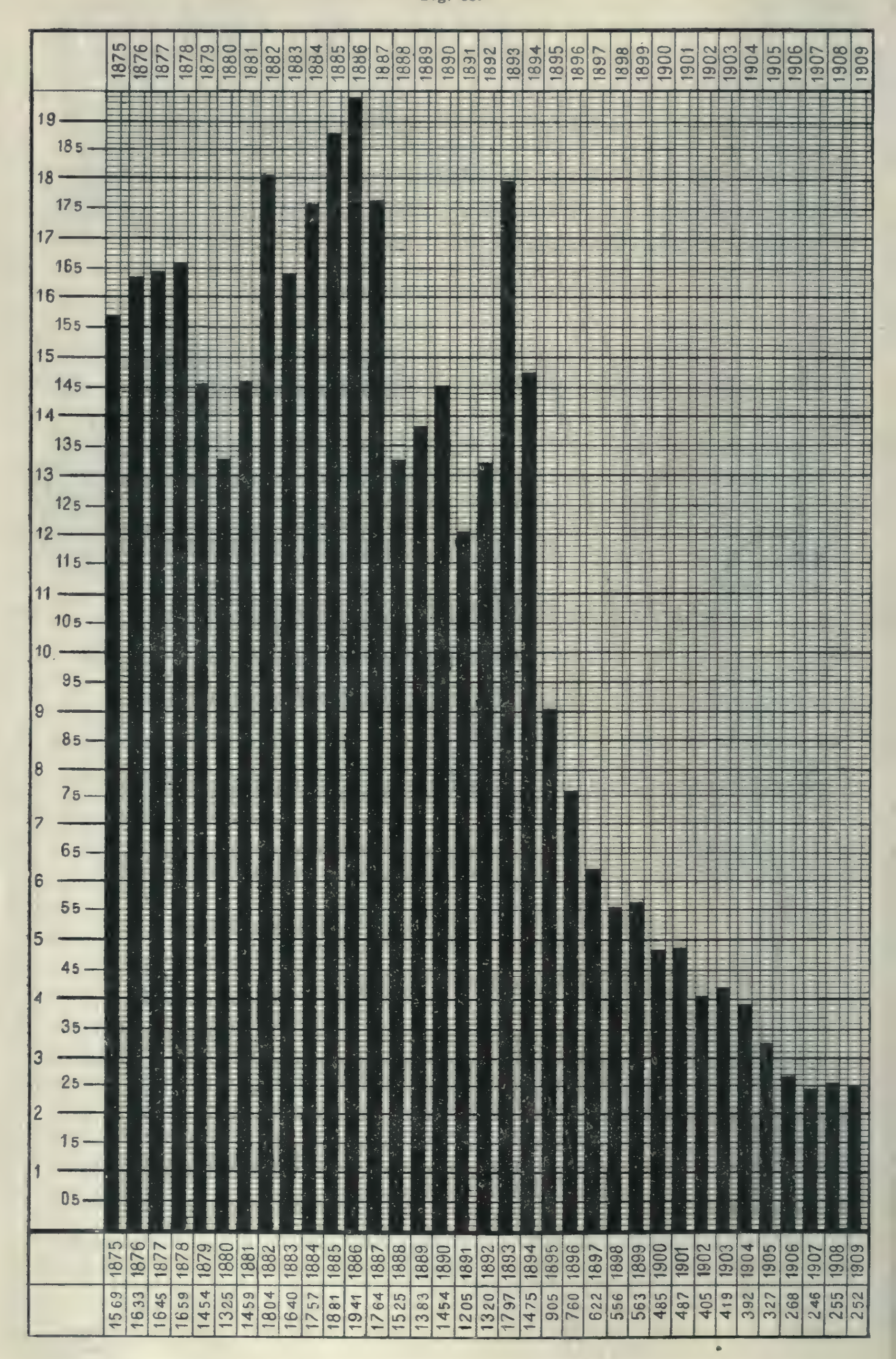
Diphtheriemortalität in Europa in der Zeit nach Einführung der Serumtherapie.
(Veröffentl. des Schweizer Gesundheitsamtes über die Diphtherie-Enquete in der Schweiz.)

ermöglicht eine Auswertung des Antitoxins auf der menschlichen Haut und damit eine genauere und zweckmäßige individuelle Bemessung des Heilserums.

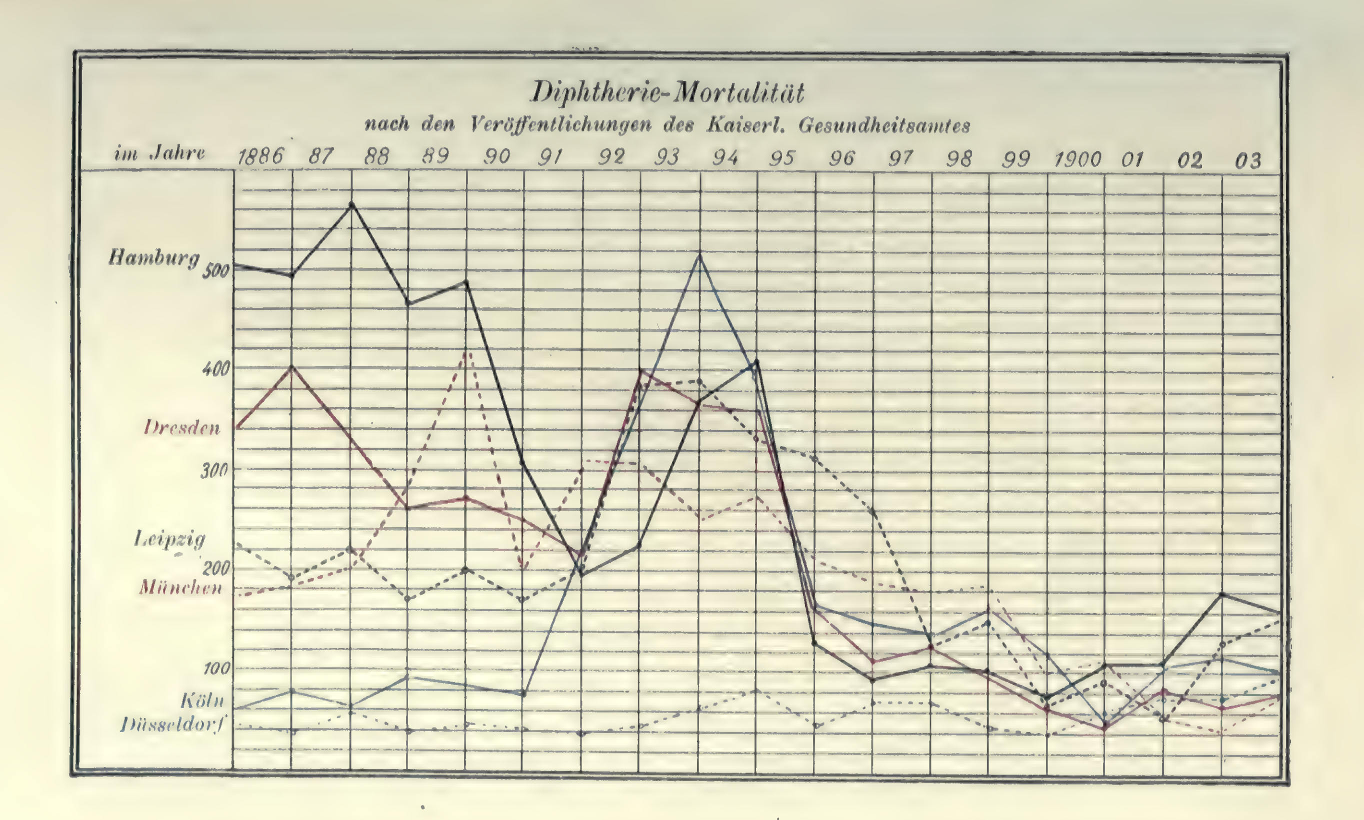
Wenn auch der Heilserumtherapie der Diphtherie gewisse Schranken gesetzt sind, so besteht doch heute auf Grund mehr als 25jähriger Erfahrung für die große Mehrzahl der Ärzte nicht der geringste Zweifel darüber, daß das Diphtherie-Antitoxin ein unentbehrliches spezifisches Heilmittel ist.

Nur ganz vereinzelte Ärzte sind als Serumgegner konsequent geblieben. Während der kleinere Teil dieser Wenigen jede Heilkraft des Heilserums trotz der überzeugenden Statistiken ableugnet, stehen die anderen auf dem Standpunkt, daß die Wirkung des Diphtherieserums nicht seinem Antitoxingehalt, sondern dem Serum als solchem zuzuschreiben ist. So hielt sich z. B. *Bingel* auf Grund von Resultaten, die er bei der Behandlung Diphtheriekranker nach der sogenannten Alternativmethode erhalten hat, zu dem Urteil für berechtigt, daß normales Pferde-

Fig. 88.



Sterbefälle an Diphtherie in Preußen, bezogen auf 10000 Lebende in den Jahren 1875—1909.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



serum dasselbe leiste, wie hochwertiges Diphtherieheilserum. Diese Behauptung widerspricht den Erfahrungen der Praxis und ist von zahlreichen Klinikern übereinstimmend zurückgewiesen worden. Sie steht aber auch in schroffstem Gegensatz zu den Ergebnissen der experimentellen Forschung. Man darf ein Diphtheriebehandlungsverfahren nur nach den Wirkungen bei kleinen Kindern beurteilen, nicht bei älteren Kindern und Erwachsenen, wie *Bingel* es tut *(Schlossmann)*. Abgesehen davon hat aber *Bingel* in Anbetracht der Schwere der Fälle viel zu niedrige Antitoxinmengen angewandt, so daß das Ausbleiben eines Heilerfolgs bei Verwendung von Antitoxin wie von normalem Serum nicht wundernehmen kann.

Kolle und *Schloßberger* haben, veranlaßt durch die Behauptungen *Bingels*, die Wirkung des normalen Pferdeserums auf die Diphtherieinfektion und -intoxikation von Kaninchen und Meerschweinchen einer eingehenden Prüfung unterzogen. Das antitoxinfreie Pferdeserum zeigt zwar eine gewisse Einwirkung auf den Verlauf der Diphtherieerkrankung der Versuchstiere, die sich manchmal in einer Verzögerung des Todes, zuweilen auch in einer Ausheilung des Prozesses kundgibt. Diese tritt aber nur in Erscheinung, wenn wenig virulente Kulturen oder kleine Dosen virulenter Kultur zur Infektion verwendet und kurz darauf größte Serumdosen (etwa 5 *ccm* bei 250 *g* schweren Meerschweinchen) einverleibt werden. Bei Meerschweinchen, denen keimfreie Bouillongifte injiziert waren, konnte selbst nach stärksten Dosen normalen Pferdeserums nur eine Verzögerung im Eintritt des Todes, aber keine Heilwirkung beobachtet werden. Bei den mit lebenden Diphtheriebazillen infizierten Mäusen sahen *Kolle* und *Schloßberger* gar keine Wirkung des normalen Pferdeserums im Schutz- oder Heilversuch, während sie mit dem antitoxischen Diphtherieserum auch hier sichere Schutz- und Heilwirkung erzielten.

Hochwertiges Diphtherieserum wird in Deutschland in den Höchster Farbwerken, bei Merck (Darmstadt), Ruete-Enoch (Hamburg), Schering (Berlin), Bram (Ölzschau bei Leipzig), Gans (Oberursel), im Sächsischen Serumwerk (Dresden) und in den Behringwerken (Marburg a. L.) hergestellt. Außerhalb Deutschlands wird z. B. von Parke Davis (Amerika), im staatlichen Seruminstitut in Kopenhagen (Dänemark) und im Berner Seruminstitut (Schweiz) hochwertiges Serum gewonnen.

Das Diphtherieserum wird für Deutschland im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. staatlich geprüft.

Das zur Prüfung eingesandte Serum wird der Wertigkeitsangabe der Fabrik entsprechend mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß in 4 *ccm* 1 IE enthalten sein müßte. (Man wählt als Flüssigkeitsmenge 4 *ccm* statt z. B. 1 *ccm*, weil dadurch die kleinen Fehler, die beim späteren Umfüllen in die Spritze entstehen, erheblich verringert werden.) Zu diesen 4 *ccm* Serumverdünnung wird die Testgiftdosis zugesetzt, die gegen ein in seiner Wertigkeit absolut konstant erhaltenes Standardserum genau so eingestellt ist, daß sie bei Mischung mit 1 IE des letzteren gerade einen den Tod des Meerschweinchens am 4. Tag herbeiführenden Giftüberschuß enthält (L†-Dosis s. S. 149). Die Mischung wird sogleich nach ihrer Fertigstellung einem Meerschweinchen von 250 *g* mit der *Koch*schen Spritze subkutan in der Mittellinie des Bauches eingespritzt. Das Tier muß, wenn die injizierte Serummenge in der Tat 1 IE enthielt, am 4. Tage leben und gesund sein.

Jedes Diphtherieserum-Fläschchen, das in den Handel kommt, ist plombiert, trägt die staatliche Kontrollnummer und ist mit einem Vermerk über die Menge der in ihm enthaltenen Antitoxineinheiten versehen. Da mit der Zeit der Wert des Serums infolge Dissoziation der Antitoxine abnimmt, wird von Zeit zu Zeit die Prüfung wiederholt. Ergibt sich eine merkliche Abschwächung, so wird das Serum der betreffenden Kontrollnummer amtlich eingezogen. Es geschieht dies dadurch, daß die Apotheken, die allein zum Verkauf des in die Pharmakopoe eingereihten Diphtherieserums berechtigt sind, hiervon durch einen Erlaß der Regierungspräsidenten benachrichtigt werden.

Das in Frankreich im Verkehr befindliche, im Institut Pasteur hergestellte Diphtherieheilserum ist nicht rein antitoxisch, sondern enthält außerdem noch eine antibakterielle Quote, deren Stärke nach einem von *Roux* angegebenen Prüfungsverfahren bei prophylaktischer Gabe im Meerschweinchenversuch festgestellt wird. Hierbei wird die geringste Serummenge ermittelt, die, prophylaktisch injiziert, Meerschweinchen eben noch gegen die Kulturmenge schützt, die bei normalen, gleich schweren Kontrolltieren den Tod in 30 Stunden herbeiführt. Wie jedoch *Ehrlich*, *Madsen*, *Belfanti*, *Marx* und andere gezeigt haben, gibt diese Art der Wertbestimmung des Diphtherieserums ein vollständig falsches Bild, weil sie infolge der getrennten subkutanen Injektion von Bakterien und Antitoxin die bei den Versuchs-

tieren individuell schwankenden Resorptionsverhältnisse unberücksichtigt läßt. Durch Heilversuche an Meerschweinchen und Kaninchen konnten *Marx* sowie *Kolle* und *Schloßberger* den Nachweis erbringen, daß der Heilwert eines Diphtherieserums lediglich durch seinen Antitoxingehalt bedingt ist. Klinische Untersuchungen, die *Kleinschmidt* mit diesem antitoxisch-antibakteriellen Serum angestellt hat, ergaben gleichfalls, daß sein Heilwert dem Antitoxingehalt parallel geht, daß es also einem rein antitoxischen Serum von gleichem Antitoxingehalt nicht überlegen ist.

Wie bei den mit Diphtheriegift vorbehandelten Tieren, treten auch beim Menschen nach dem Überstehen der Diphtherie spezifische Antitoxine im Blutserum auf. Aber nicht nur als Ausdruck einer erworbenen Immunität finden sich diese Antikörper im Serum, sondern auch bei ganz gesunden Menschen, die nachweislich nie manifest an Diphtherie erkrankt waren, kommen die gleichen Antitoxinmengen im Blute vor. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hier um Stoffe des normalen Serums handelt, deren Entstehung sich auf Grund der *Ehrlich*schen Theorie ohne Schwierigkeiten erklären läßt.

Bekämpfung und Prophylaxe.

Die **Bekämpfung der Diphtherie** ist für Preußen durch das Seuchengesetz vom 28. August 1905, für die anderen Gliedstaaten des Deutschen Reiches durch entsprechende Verordnungen geregelt. Die dazu erlassenen Ausführungsbestimmungen geben die gesetzlichen Unterlagen für die Meldepflicht aller Diphtheriefälle, für die Absonderung der Kranken und Krankheitsverdächtigen und für die Desinfektionsmaßnahmen während des Verlaufes und nach Ablauf der Krankheit. Von jedem diphtherieverdächtigen Krankheitsfall ist geeignetes Material an die bakteriologische Zentraluntersuchungsstelle einzusenden. Zur Entnahme dienen kleine, an einem Draht befestigte Wattebäusche, die in sterilen Reagenzgläsern verschickt werden. Jeder Sendung ist ein Begleitschein mit Angaben über die Art der Erkrankung, Tag und Stunde der Entnahme, Name des Kranken usw. beizufügen.

Die Absonderung der Kranken darf erst aufgehoben werden, wenn die mehrmalige bakteriologische Untersuchung ergeben hat, daß sie frei von Diphtheriebazillen sind. Das gilt namentlich für schulpflichtige Kinder. Besondere Schwierigkeiten bietet natürlich die Ermittlung und Unschädlichmachung der gesunden Bazillenträger, der Leichtkranken und Rekonvaleszenten, die Diphtheriebazillen ausscheiden. Eine Isolierung dieser Personen ist leider nur in seltenen Fällen möglich.

Mittel, durch welche die Diphtheriebazillen im Körper der Dauerausscheider und Bazillenträger mit Sicherheit vernichtet werden, sind trotz aller Bemühungen nicht gefunden worden. Die Behandlung mit Diphtherieheilserum beeinflußt die auf den Schleimhäuten wachsenden Bazillen wenig oder gar nicht. Auch das in Frankreich hergestellte antitoxisch-antibakterielle Serum hat, wie Untersuchungen von *Kretschmer* ergaben, auf die Diphtheriebazillen bei Bazillenträgern nicht den geringsten Einfluß. Es muß möglichst frühzeitig eine ausgiebige Desinfektion der befallenen Körperhöhlen erstrebt werden; aber alle Desinfektionslösungen, die ohne Schädigung des Körpers angewandt werden können, haben den Nachteil, daß sie an den schwer zugänglichen Stellen, z. B. in den tiefen Lakunen der Tonsillen und den oberen hinteren Partien der Nase und des Pharynx, nur unvollkommen zur Wirkung gelangen. Ein zuverlässiges chemisches Mittel für eine schnelle Entkeimung von Diphtheriebazillenträgern kennen wir bisher nicht. Man wird einen Erfolg dadurch zu erreichen suchen, daß man zunächst mit einer schleimlösenden Flüssigkeit (1proz. kohlensaures Ammoniak) und danach mit Wasserstoffsuperoxydlösung gurgeln läßt. Ob sich das neuerdings von *Langer* empfohlene Flavizid der Akridiniumfarbstoffreihe, das unter dem Namen „Diphthosan" in den Handel kommt und in Form systematischer Berieselungen des Nasenrachenraumes angewendet werden soll, bei weiteren Nachprüfungen bewähren wird, bleibt abzuwarten.

Für die lokale Behandlung der Diphtherie ist mit Erfolg vielfach auch agglutinierendes Diphtherieserum angewendet worden. Das Serum wird in Pulverform auf die Rachenorgane geblasen. Die hierdurch agglutinierten Diphtheriebazillen sollen sich leichter durch Spülungen und Gurgelungen fortschaffen lassen als die nicht agglutinierten. *Emmerich* hat für den gleichen Zweck die Pyozyanase (S. 532) empfohlen. Das in ihr enthaltene Ferment wirkt bakterienauflösend und fördert die Abstoßung der Membranen. Zur Unterstützung der Serumtherapie kann die Pyozyanase ebenso wie desinfizierendes Gurgelwasser benutzt werden.

Schutzimpfung.

Ein sehr wertvolles Mittel für die Prophylaxe und somit auch für die Bekämpfung der Diphtherie ist die spezifische passive Immunisierung, die **Schutzimpfung.** Durch subkutane Injektion von 250 bis 500 Immunitätseinheiten des Diphtherieserums wird mit Sicherheit der Ausbruch der Krankheit bei Personen, die der Infektion ausgesetzt sind, verhütet. Allerdings hält der Impfschutz nur 3 bis 4 Wochen an. Die prophylaktische Seruminjektion weist unbestrittene Erfolge auf, wenn es gilt, in Schulen, Krankenhäusern, Kasernen, Waisenhäusern oder Familien, in denen einzelne Erkrankungen vorgekommen sind, weitere Infektionen zu verhüten, wo es sich also um eine akute, zeitlich begrenzte Gefahr der Ansteckung handelt.

Dehne und *Hamburger* haben behauptet, daß wiederholte derartige Seruminjektionen unwirksam seien, weil die durch sie im Organismus gebildeten Präzipitine die Ausscheidung auch der Antitoxine aus dem Körper in kurzer Zeit herbeiführten. Außerdem werden von manchen Ärzten die nach wiederholter Serumanwendung hie und da auftretenden unangenehmen Allgemeinerscheinungen gefürchtet, die als Überempfindlichkeit oder Serumkrankheit (S. 232) bezeichnet werden. In großen Krankenhäusern, z. B. der Charité in Berlin, wo auf den Kinderstationen auf *Heubners* Anregung hin seit fast 20 Jahren zur Verhütung der Hausinfektionen Schutzimpfungen in großem Maßstabe durchgeführt werden, sind ernstere Schädigungen bisher nicht beobachtet worden. Die alle 3 Wochen wiederholten Impfungen haben hier die früher z. B. bei Masernkranken sehr häufig beobachteten Diphtherieinfektionen völlig verhindert.

Der große Nachteil der Diphtherieserum-Prophylaxe besteht darin, daß der Schutz nur kurze Zeit währt. Erkranken die mit Serum schutzgeimpften Personen später an Diphtherie, so ist, wenn sie überempfindlich gegen die zur Immunisierung verwendete Serumart geworden sind, die erneute Anwendung des Heilserums unter Umständen mit stärkeren anaphylaktischen Erscheinungen verbunden. Zur Vermeidung derartiger Zwischenfälle wird von einigen Serumfabriken Diphtherie-Hammel- oder Rinderserum, das 100 IE im Kubikzentimeter enthält, für die prophylaktische Serumanwendung in den Handel gebracht.

E. v. Behring hat eine langdauernde Immunität beim Menschen durch aktive Immunisierung mit einem Diphtherietoxin-Antitoxingemisch zu erzielen versucht, das im Meerschweinchenversuch bei intrakutaner Injektion nach *Römer* gerade neutralisiert ist, beim Menschen aber geringe örtliche und fieberhafte Allgemeinreaktionen nach intrakutaner Einverleibung auslöst. Die für Meerschweinchen durch eine bestimmte Antitoxindosis abgesättigte Toxingabe ist für den Menschen eben nicht ganz neutralisiert, offenbar weil dieser für das Gift empfindlicher ist als das Meerschweinchen. Das Toxin-Antitoxin-Gemisch ist eine reversible, keine völlig feste Verbindung und bleibt, wie das für Schlangengift und dessen Antitoxin schon bekannt war, längere Zeit trennbar. Nach den Injektionen des *v. Behring*schen Mittels treten bei der Mehrzahl der Behandelten hohe, durch den Meer-

schweinchenversuch bestimmbare Antitoxinmengen im Blute auf, die zwischen 30000 und 200000 Antitoxineinheiten im Gesamtblute schwanken. Der Höhepunkt der Antitoxinkurve wird am 20.—25. Tage nach der Injektion erreicht. *v. Behring* hielt es für erstrebenswert, daß das Mittel, das völlig unschädlich sei, in die Praxis eingeführt würde, um so die Diphtherie durch allgemeine Immunisierung der Kinder auszurotten. Es wurde festgestellt, daß eine Antitoxinmenge von $^1/_{100}$—$^1/_{20}$ IE im Kubikzentimeter Blut den Menschen vor Erkrankung an Diphtherie schützt. Es sollen 2 Injektionen, in Zwischenräumen von 10—14 Tagen intrakutan verabfolgt, genügen, um einen langdauernden Schutz zu erzielen. Die Anwendung des Mittels kommt für Umgebungsimpfungen bei Diphtherieepidemien z. B. in Schulen und Krankenhäusern und für die prophylaktische Impfung des in Diphtheriestationen beschäftigten Pflegepersonals in Betracht. Für ein abschließendes Urteil sind die Erfahrungen noch viel zu gering, doch ermutigen die Berichte, die *Hahn* und *Sommer* sowie *Bieber* über die Ergebnisse der bei über 1000 Kindern durchgeführten Impfungen erstattet haben, zu einer weiteren Erprobung des Verfahrens in diphtherieverseuchten Gegenden.

Busson und *Löwenstein* empfehlen im Gegensatz zu *v. Behring* neutrale oder schwach überneutralisierte Mischungen von Toxin und Antitoxin. Sie sind der Ansicht, daß das Wesentliche bei dieser Immunisierung nicht, wie *v. Behring* annimmt, der freie Giftüberschuß sei, weil die mit solchen Gemischen erzeugte Immunität höher ist als die durch einmalige Toxininjektion erzielte, sondern daß eine fortlaufende Giftabspaltung bis zur vollen Entwicklung der Immunität stattfinde. Stark überneutralisierte Gemische erzeugen keine Immunität. Die Gemische sollen vor der Verwendung beim Menschen an Meerschweinchen so ausgewertet sein, daß sie in einer Menge von 1 *ccm* keinerlei Krankheitserscheinungen auslösen. *Kassowitz* sah nach einmaliger subkutaner Verimpfung des voll neutralisierten Toxin-Antitoxin-Gemisches bei etwa 90% der Geimpften nach 4—8 Wochen Immunität auftreten.

Daß die Schutzimpfungen in Zeiten einer Epidemie die sonstigen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs überflüssig machen, gilt für die Diphtherie ebenso wie für andere Infektionskrankheiten. Die Serumprophylaxe schützt überdies natürlich nur den Geimpften selbst, gewährt aber keinen Schutz für Personen, die mit dem letzteren verkehren, wenn dieser Diphtheriebazillen in seinem Nasenrachenraum beherbergt.

Chemotherapeutische Versuche.

Chemotherapeutische Versuche sind bei einer nur durch Giftbildung wirkenden Krankheit, bei der zudem ein zuverlässiges, antitoxisch wirkendes Heil- und Schutzmittel existiert, wenig aussichtsvoll und deshalb nicht unternommen. Sie könnten nur die Gewinnung eines lokal auf die Diphtheriebazillen im Gewebe spezifisch abtötend wirkenden Mittels, eines chemotherapeutischen Desinfiziens zum Ziel haben.

Braun und *Feiler* haben Reinkulturen des Diphtheriebazillus zur Prüfung der bakterientötenden Wirkung von Wunddesinfektionsmitteln verwendet, indem sie sie in experimentell auf der Bauchhaut von Meerschweinchen angelegte Hautwunden einrieben. Diese Methode eignet sich vorzugsweise für Schutzversuche; zur Feststellung von Heilwirkungen ist die Verwendung von Diphtheriebazillen wegen der Toxinwirkungen weniger empfehlenswert.

Literatur.

Die auf uns überkommenen Schriften des Kappadoziers *Aretäus*. Übersetzt von *A. Mann*. Halle 1858.
Galenus Edid. Kühn, Lipsiae 1821—23.
Bretonneau, Des inflammations spéciales du tissu muqueux et en particulier de la diphthérie etc. Paris 1826.
Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel de Dieu 1828, t. 1.
Virchow, *Virchows* Archiv, Bd. 1, 1844.
Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 1832.
Heubner, Die experimentelle Diphtherie. Leipzig 1883. — Klinische Studien über Diphtherie. Leipzig 1895.
Löffler, Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie beim Menschen usw. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 2, 1884. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887. — Berliner klin. Wochenschr., 1890. — Verhandlungen des 10. internationalen Kongresses in Berlin 1890.
Roux u. *Yersin*, Ann. de l'Institut Pasteur, 1888 und 1890.
Welch, Bacteriological Investigations of Diphtheria in the United States. American Journ. of med. Sciences, 1894.
Escherich, Ätiologie und Pathogenese der epidem. Diphtherie. Der Diphtheriebazillus. Wien, Hölder, 1894.
Frosch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 1893.
Tochtermann, Zentralbl. f. innere Med., 1896.
Schottelius, Münchener med. Wochenschr., 1894.
Spronck, Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. 1, 1890.
Behring u. *Wernicke*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
Brieger u. *Boer*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1895.
Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherieserums. Jena 1896.
Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897.
Kossel, Deutsche med. Wochenschr., 1894.
Seitz, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1889.
Feer, Ätiologie und klinische Beiträge zur Diphtherie. Basel 1894.
Tavel, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1877.
Behring, *Boer* u. *Kossel*, Deutsche med. Wochenschr., 1894.
Baginsky, Serumtherapie bei Diphtherie. 1895. — Diphtherie. *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Wien 1898.
Soltmann, Über die Erfolge mit Diphtherieheilserum. Leipzig 1895.
Körte, Berliner klin. Wochenschr., 1895.
Sammelforschung von *Dieudonné*, Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. 1895, 1897.
Dönitz, Archives internat. de pharmacodynamie. t. 5, 1899.
Dieudonné-Weichardt, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 10. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1920.
Kleinschmidt, Zur spezifischen Therapie und Prophylaxe der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 86, 1917.
v. Behring, Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., 1890. — Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893. — Diphtherie. Bibliothek *v. Coler*, Bd. 2, Berlin, Aug. Hirschwald, 1901. — Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. Bonn, Marcus & Weber, 1915. — Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1913.
Brieger u. *C. Fränkel*, Berliner klin. Wochenschr., 1890.
Wernicke, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 1893.
Slawyk, Therapie der Gegenwart, 1899.
Abel, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 12 und 14.
Dunbar, Zusammenfassendes Referat. *Lubarsch* und *Ostertags* Ergebnisse, Bd. 2.
Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 1895.
Glücksmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26.
Langer, Behandlung der Diphtheriebazillenträger mit Diphthosan. Therap. Halbmonatshefte, 1921.
Brückner, Der derzeitige Stand der Serumbehandlung der Diphtherie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., 1921.
Park, Med. Record, New York 1895.
Silberschmid, Münchener med. Wochenschr., 1895.
Marx, Experimentelle Diagnostik etc., 3. Aufl. Berlin, A. Hirschwald. 1914.

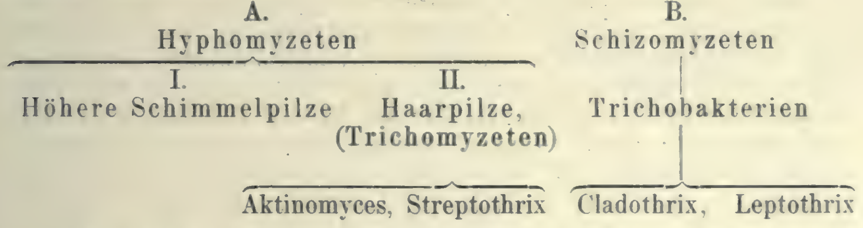
Kamen, Prophylaxe und Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Wien 1906.
Neisser u. *Gins*, Diphtherie. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
M. Neisser, Bakteriologie der Diphtherie. 7. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin. Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 57, 1913.
Schick, Kutanreaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. Münchener med. Wochenschr., 1908. — Spezifische Therapie der Diphtherie. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 57, 1913.
Sobernheim, Epidemiologie und Prophylaxe der Diphtherie. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 57, 1913.
Conradi u. *Troch*, Münchener med. Wochenschr., 1912.
Schürman u. *Hajos*, Deutsche med. Wochenschr., 1913, und Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 57, Anhang.
Henke, *Virchows* Archiv, Bd. 154, 1898.
Bingel, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 125, 1918.
Wieland, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1919.
Kolle u. *Schloßberger*, Med. Klinik, 1919. — Arb. aus dem Inst. f. exp. Therapie, Heft 8, 1919.
Weinert, Über die auffallende Häufung der Wunddiphtherie in der letzten Zeit. Münchener med. Wochenschr., 1918 und 1919. — Der heutige Stand der Wunddiphtherie. Ztschr. f. Chir., Bd. 48, 1921.
Anschütz u. *Kißkalt*, Über Wunddiphtherie. Münch. med. Wochenschr., 1919.
Nieter, Zur Wunddiphtherie. Münch. med. Wochenschr., 1919.
Sobernheim u. *Nagel*, Über eine Diphtherieepidemie durch Nahrungsmittelinfektion. Berlin. klin. Wochenschr., 1918.
Hetsch u. *Schloßberger*, Biologische Eigenschaften der bei Wunddiphtherie gefundenen Diphtheriebazillen. Münch. med. Wochenschr., 1920.
Rohde, Über das Vorkommen von echten Diphtheriebazillen und diphtheroiden Stäbchen (Bac. dermophilus) in Wunden und ihre klinische Bedeutung. *Bruns'* Beitr. z. klin. Chir., Bd. 120, 1921.
Lubinski, *Prausnitz* und *Franz*, Bakteriologische Untersuchungen über Wunddiphtherie. Med. Kl., 1920.
Jaffé u. *Schloßberger*, Über die Wirkung der Diphtheriebazillen bei perkutaner Infektion. Arb. aus der Inst. f. exp. Ther., H. 9, 1919.
Graetz, Über die Verbreitungsweise der Diphtheriebazillen im menschl. Organismus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 84, 1920.
Rohmer, Über die Diphtherieschutzimpfung nach *v. Behring*. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilkunde, Bd. 16, 1919.
Hahn u. *Sommer*, Praktische Erfahrungen mit dem *Behring*schen Schutzmittel gegen Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr., 1914.
Bieber, Untersuchungen über die Schutzwirkung des *Behring*schen Diphtherieschutzmittels T. A. in der Praxis. Deutsche med. Wochenschr., 1920.
Busson u, *Löwenstein*, Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 11, 1920.
Kassowitz, Methodik der Diphtherieprophylaxe. Deutsche med. Wochenschr., 1921.
Rosenau u. *Anderson*, A stomach lesion in guinea pigs caused by diphtheria toxin. Bull. No. 32. Hyg. Laborat. Washington 1906. — The influence of antitoxin upon post-diphtheric paralysis. Bull. No. 38. Hyg. Lab. Wash. 1907.
Feiler, Zur Prüfung der Wundantiseptica im Tierexperiment. Deutsche Ztschr. f. Chir., Bd. 164, 1921. — Zur Wertbestimmung der Wunddesinfektionsmittel. Med. Kl., 1921.
V. Hoffmann, Über Wunddiphtherie. Deutsche med. Wochenschr., 1920.
Brunner, Über Wunddiphtherie. Berliner klin. Wochenschr., 1893 u. 1894.
Lubinski, Bakteriologisches zur Frage der Wunddiphtherie. Berl. kl. Wochenschr., 1920.
Pfaundler, Zur Serumbehandlung der Diphtherie. Münch. med. Wochenschr., 1921.
Otto u. *Hetsch*, Die staatliche Prüfung der Heilsera und des Tuberkulins. Jena, G. Fischer, 1921.
Landé, Die Diagnose der primären Nasendiphtherie und der Hautdiphtherie im Säuglings- und Kindesalter. Berliner med. Wochenschr., 1917.
Biberstein, Über Hautdiphtherie, insbesondere die ekzematoide Form. Med. Klinik. 1922.

---

39. VORLESUNG.

Aktinomykose und Streptotricheen-Erkrankungen.

Der Aktinomycespilz und die Streptotricheen gehören zu einer Gruppe von Mikroorganismen, die in der Systematik wegen ihrer morphologischen und biologischen Eigenschaften in der Mitte zwischen den Schimmelpilzen und den Spaltpilzen stehen. Über ihre Stellung im System kann man sich nach folgendem, von *Petruschky* vorgeschlagenen Schema orientieren:



Die höheren Schimmelpilze zeichnen sich durch ein Myzel, durch Sporenbildung, die häufig in besonderen Organen (Fruktifikationsorganen) erfolgt, und durch echte Verzweigungen aus. Bei den Trichomyzeten (Haarpilzen) fehlen die ausgebildeten Fruchtträger. Der Aktinomycespilz unterscheidet sich von den Streptothrixarten, die gleichfalls Verzweigungen, Myzel- und Sporenbildung erkennen lassen, durch die im Körper der Tiere und Menschen auftretenden keulenförmigen Gebilde und durch seine spezifische Pathogenität. In Rücksicht auf die Verzweigungen stehen die Trichomyzeten den Rotz-, Diphtherie- und Tuberkelbazillen nahe, bei denen in Kulturen gleichfalls Verästelungen vorkommen. Cladothrix, die Keulenbildung zeigt (Taf. **46**, *Fig. 1*), und Leptothrix, bei der Keulenformen oder Involutionsgebilde nicht beobachtet werden (Taf. **46**, *Fig. 2*), bilden zwar ein Geflecht langer Fäden wie die Trichomyzeten, aber sie zeigen weder echte Verzweigungen, noch lassen sich Teilungslinien in den einzelnen Fäden erkennen: sie gehören zu den Schizomyzeten.

Neben den spezifischen pathogenen Aktinomyzeten, die auch außerhalb des Tier- und Menschenkörpers z. B. auf Getreidegrannen vegetieren können, gibt es eine große Anzahl rein saprophytischer Pilze

dieser Art. Sie werden meistens nach ihren Fundorten oder nach der Farbstoffbildung differenziert und bezeichnet, z. B. Actinomyces arborescens, aurantiacus usw.

Aktinomykose.

Geschichtliches.

Die für Aktinomykose charakteristischen Körnchen wurden zuerst 1845 von *v. Langenbeck* gesehen und von ihm schon als wahrscheinlich pflanzliche Gebilde aufgefaßt. Auch *Lebert* sah den Pilz 1857 beim aktinomykosekranken Menschen. Aber erst durch die Studien von *James Israel*, der den exakten Nachweis erbrachte, daß jene Gebilde echte Pilzelemente sind, wurde die *Langenbeck*sche Beobachtung in weiteren Kreisen bekannt. Nachdem bei der Kieferaktinomykose des Rindes Aktinomycesdrusen zuerst von *Rivolta* und *Perroncito* festgestellt waren, untersuchten *Bollinger* nnd *Bostroem* diesen Pilz genauer als tierischen Krankheitserreger. *Harz* studierte ihn auf *Bollinger*s Veranlassung botanisch und legte ihm zuerst die Bezeichnung Aktinomyces = Strahlenpilz bei. *Johne* beobachtete 1882 die mit Aktinomycesrasen besetzten Gerstengrannen in den Tonsillen von Schweinen. 1885 teilte *Thomassen* seine Erfolge mit Jodbehandlung der Strahlenpilzkrankheit mit. *Ponfick* wies bald darauf die Identität der menschlichen und tierischen Aktinomykose pathologisch-anatomisch nach. *Israel* und *Wolff* haben dann das morphologische Verhalten, *Bang*, *Berestnew*, *Harms*, *Lignières*, *Spitz* u. a. die kulturellen Eigentümlichkeiten der Aktinomycespilze näher studiert.

Gewebsveränderungen.

Charakteristisch für die Aktinomykose-Erkrankung ist das Vorkommen eigenartiger Knötchen, die sich in den pathologisch veränderten Geweben finden und in ihrem Innern weißliche Körnchen enthalten. Diese Körnchen werden durch den Aktinomycespilz hervorgerufen, bestehen fast nur aus Pilzelementen und liegen in einer Zone wesentlich reaktiv durch kleinzellige Infiltration veränderten Gewebes. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus sind die Aktinomycesknötchen der Hauptsache nach als chronische Granulationsknoten aufzufassen. Außerhalb der kleinen, runden Zellen liegt eine Schicht größerer polygonaler Zellen, die von noch größeren, den Riesenzellen ähnlichen durchsetzt sein kann. Nach längerem Bestehen des Prozesses zerfällt das Gewebe durch Nekrobiose und erfährt eine schleimige Metamorphose. So kommt es zur Bildung kleiner Hohlräume innerhalb des Gewebes, die konfluieren können. Innerhalb des Zelldetritus, dem Pigment beigemischt ist, erhalten sich aber die Aktinomyceskörnchen als ziemlich harte, weiße Klümpchen. Je mehr einzelne Zerfallsherde zu einer größeren Höhle zusammenfließen, desto mehr nimmt die Bildung von Granulationsgewebe an der Demarkationslinie gegen das gesunde Gewebe zu. Auch das Bindegewebe wird in der Nähe der Aktinomycesherde unter dem Reiz der pathologischen Prozesse vermehrt. Es kommt so zur Abschnürung und Abkapselung von erkrankten Distrikten, wodurch direkt Spontanheilungen eingeleitet werden können. Solche alten ausgeheilten Herde sind meist verkalkt. Die Größe der Körnchen schwankt zwischen 0·01—0·7 *mm* Durchmesser; die kleineren sind nur mikroskopisch, die größeren, namentlich in zerfallenen breiigen Massen enthaltenen auch makroskopisch wahrnehmbar. Man bezeichnet die Körnchen als Aktinomycesdrusen oder Strahlenpilzkolonien.

Bau der Aktinomycesdrusen.

Die **mikroskopische Untersuchung der Aktinomycesdrusen** zeigt ein Fadengeflecht, das in der Mitte ein Netzwerk bildet. Außerhalb dieses Netzwerkes ist das Fadengeflecht noch dicht verfilzt, geht aber am äußeren Rand in die Schicht der Aktinomyceskolben über. Bei Anwendung geeigneter Färbemethoden läßt sich erkennen, daß jeder

Kolben in seinem Innern den Fortsatz eines Fadens des Geflechtes hat (Taf. **47**, *Fig. 3 u. 4*). Diese eigenartigen Gebilde sind keine Fruktifikationsorgane, sondern Degenerationsformen der Pilze, die wahrscheinlich eine Folge der Wachstumsbeschränkung durch das umgebende Gewebe sind. Die Kolben zeigen vielfach Verzweigungen und lassen mitunter auch eine Querteilung erkennen. Entsprechend diesen Querteilungslinien kann der Zerfall der Kolben erfolgen. So werden Teile der Kolben, namentlich der peripheren, abgestoßen und stellen dann, an die noch intakteren zentralen angelagert, die sog. sekundären Kolben dar. Innerhalb des Fadengeflechtes finden sich runde Körnchen von der Größe der Staphylokokken. Es sind das die Sporen der Aktinomycespilze, die vielfach in kettenförmiger Anordnung (Konidienketten) gelagert sind. Sie färben sich ebenso wie das Fadengeflecht leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben und unterscheiden sich dadurch von den Sporen der Bakterien, die der Färbung und Entfärbung schwerer zugänglich sind.

Die Färbung der Aktinomycesdrusen gelingt auch nach dem *Gram*schen oder *Kühne-Weigert*schen Verfahren und nach der Tuberkelbazillen-Färbemethode. Eine gute Doppelfärbung läßt sich durch das folgende von *Schlegel* angegebene Verfahren erzielen: Die Schnitte werden in starker alkoholischer Eosinlösung 4—5 Stunden im Thermostaten gehalten, in 96proz. Alkohol abgespült und 5 Minuten in Hämatoxylinlösung gebracht. Die Kolben sehen dann leuchtend rot aus, das Gewebe und die Fäden blau. Unterschiede in dem feineren Bau der Drusen sind vielleicht auf biologische Differenzen der Aktinomycespilze zurückzuführen.

Kulturelle Differenzierung der Aktinomycespilze.

Die kulturellen Untersuchungen ergeben, daß mindestens zwei Arten der Aktinomycespilze unterschieden werden müssen. Die erste wächst aërob, während die zweite Varietät nur unter anaëroben Verhältnissen gezüchtet werden kann. Die aërobe Varietät des Aktinomyces ist aus menschlichen oder tierischen Aktinomycesherden recht schwer auf Nährböden zur Entwicklung zu bringen, während die anaërobe etwas leichter züchtbar ist. Da man bei Verarbeitung aktinomykoseverdächtigen Materials von vornherein nicht wissen kann, welche Varietät des Pilzes vorliegen wird, muß man eine größere Zahl Agar- Kartoffel-, Aszitesagar-, Blutserum- und Bouillonröhrchen mit reichlichem Material beschicken und unter aëroben und anaëroben Verhältnissen zum Wachstum ansetzen. Es kommt bei Aussaat auf 20—30 Röhrchen zuweilen nur in einem zur Entwicklung des Aktinomycespilzes. Hat man auf diese Weise Kulturen erhalten, so bietet die Fortzüchtung meist keine Schwierigkeiten. Das Wachstum der aëroben Art ist dem der Tuberkelbazillen außerordentlich ähnlich (Taf. **46**, *Fig. 4*). Schon nach 48stündigem Wachstum bei 37° C findet sich ein feiner Belag auf dem Nährboden, der sich nach und nach in Falten legt und mit zunehmendem Alter der Kultur eine gelbliche Pigmentation aufweist (Taf. **47**, *Fig. 2*). Der Pilzrasen ist von dem Nährboden, mit dem er innig verwachsen ist, nur schwer abzuheben. Es wird, wie das mikroskopische Präparat zeigt, ein dichtes Netzwerk von Fäden gebildet, in dem die Sporen liegen. Das Wachstum auf Gelatine geht außerordentlich schwach und langsam vor sich und führt unter Verflüssigung des Nährbodens zur Bildung von weißen oder grauweißen Knöpfchen, die sich zunächst über die Oberfläche erheben und mit zunehmender Verflüssigung der Gelatine einsinken. In Milch tritt Peptonisierung ein. Die anaëroben Aktinomycespilze bilden kleine Kolonien mit strahlen-

förmig angeordneten Stäbchen; es werden keine myzelartigen Ausläufer in das Substrat ausgesandt. Diese Varietät wächst nicht bei Zimmertemperatur und nicht auf Gelatine.

Silberschmidt stellt 3 Unterabteilungen der Aktinomyzeten auf:

1. eine aërob auf verschiedenen Nährböden auch bei Zimmertemperatur wachsende, Gelatine verflüssigende Varietät, die lange verfilzte Fäden bildet. Die Kolonien haben myzelartige Ausläufer: Actinomyces hominis und bovis;

2. eine Gelatine nicht verflüssigende, bei Zimmertemperatur wachsende aërobe Art, die kürzere und nicht verfilzte Fäden, daneben aber viele kurze, den Diphtheriebakterien sehr ähnliche Formen bildet. Die Kolonien zeigen myzelartige Ausläufer: Actinomyces farcinicus, caprae und asteroides *(Eppinger)*;

3. eine anaërobe Varietät, die bei Zimmertemperatur nicht wächst und deren Kolonien scharf umgrenzt sind und keine myzelartigen Ausläufer zeigen.

Diese Einteilung ist aber nicht immer streng durchführbar, denn es finden sich mannigfache Übergänge. Die aërob wachsenden Kulturen gewöhnen sich bei längerer Züchtung auf künstlichen Nährböden an den Sauerstoff, die vorwiegend aus kurzen Stäbchen bestehenden Varietäten bilden häufig in flüssigen Nährböden nach längerer Züchtung ein Fädenmyzel usw. Auch eine Anpassung an verschiedene Wachstumstemperaturen kommt vor.

Resistenz.

Die Widerstandsfähigkeit der Aktinomycespilze gegen Austrocknung, Sonnenlicht, Erwärmung und Desinfektionsmittel ist ziemlich groß. Sie entspricht bei beiden Varietäten, wenn auch die Angaben der einzelnen Autoren darüber zum Teil etwas auseinandergehen, mindestens der Resistenz der Tuberkelbazillen, wenn sie nicht größer ist.

Versuche mit Reinkulturen.

Die Versuche, künstlich bei Tieren durch Übertragung von Reinkulturen der Aktinomycesdrusen Aktinomykose zu erzielen, schlagen in den meisten Fällen fehl. Es wurden zwar mehrfach nach Einverleibung größerer Mengen von Reinkulturen der anaëroben Varietät bei Kaninchen und Meerschweinchen aktinomykotische Gewebsveränderungen in Form kleiner Tumoren beobachtet, bei keinem der von *Israel, Wolff, Mertens* u. a. mitgeteilten positiven Impfresultate kam es aber zu einer progredienten Aktinomykose, wie sie bei der Spontaninfektion des Menschen und der Rinder gefunden wird. Nach den Untersuchungen *Bostroems* hatten diese Impfaktinomykome mehr den Charakter der entzündlichen Granulome und waren durch den Reiz der als Fremdkörper wirkenden Aktinomycespilze entstanden, ohne daß es zu einer Vermehrung der Pilze kam. Die Versuche an größeren Tieren sind fast ausnahmslos mißlungen. Es liegt das höchstwahrscheinlich daran, daß eine Infektion nur dann statthat, wenn zu gleicher Zeit mit dem Pilze ein geeigneter Fremdkörper eingeführt wird. Vielleicht haben auch die in künstlichen Kulturen gewachsenen Pilze eine viel geringere Virulenz als die bei der natürlichen Infektion eindringenden. Die Klärung dieser Fragen wird weiteren Forschungen vorbehalten sein.

Natürliche Infektionsweise.

Die **natürliche Infektion** mit Aktinomykose bei Mensch und Tier scheint fast stets dadurch zustande zu kommen, daß Fremdkörper, vor allen Dingen Getreidegrannen, auf denen die Pilze saprophytisch wuchern, an gewissen Prädilektionsstellen der Schleimhäute in das Gewebe eindringen. Der Nachweis einer direkten Übertragung der Krankheit auf Menschen oder Tiere durch Aktinomyceseiter ist bisher noch nicht sicher erbracht worden. *Bang, Bostroem, Liebmann, Berestnew* verfolgten die Entwicklung des Pilzes auf den Getreideähren, namentlich Gerste, und wiesen die charakteristischen Formen mikroskopisch und durch Kulturverfahren als dem Strahlenpilz zugehörig nach.

Die hauptsächlichste Eintrittspforte beim Menschen ist die Schleimhaut des Mundes, speziell der Zunge, der Rachenwand, der Tonsillen und des Pharynx. Die Erkrankung geht nicht selten von kariösen Zähnen aus, von denen die Pilze in das Periost des Zahnhalses wuchern; von dort aus greift die Infektion dann auf den Knochen über. In der Literatur ist eine größere Zahl von Fällen genau beschrieben, bei denen als Ausgangspunkt der Aktinomykose Getreidegrannen festgestellt wurden, die in die Zunge, die Lippenschleimhaut usw. eingedrungen waren. In anderen Fällen wird von den Patienten die Gewohnheit zugegeben, Getreidehalme, Blätter, Ähren usw. zu kauen. Aktinomykoseerkrankungen häufen sich auch vielfach im Anschluß an die Getreideernten.

Von besonderem Interesse, namentlich wegen der Frage nach der Entstehung der Appendizitis und Perityphlitis, sind die von *Lanz* in der Klinik von *Th. Kocher* gesammelten Beobachtungen über die von dem Processus vermiformis bzw. von der Regio ileocoecalis ausgehende Aktinomykose mit intestinaler Eingangspforte. Diese Fälle bilden ungefähr 50% aller aktinomykotischen Erkrankungen der Abdominalorgane.

Wenn Aktinomycespilze in Wunden der äußeren Haut eindringen, kann es zu primärer Hautaktinomykose kommen, die aber verhältnismäßig selten ist (s. u.).

Krankheitsbild beim Menschen.

Der **Verlauf der Krankheit** beim Menschen ist außerordentlich chronisch und unterscheidet sich dadurch von der Tieraktinomykose, daß nicht die Geschwulstbildung, sondern der Zerfall des infizierten Gewebes vorherrscht. Das erste Zeichen besteht in einer Infiltration in der Nähe der Infektionsstelle. Meist am Unterkiefer oder am Hals entwickelt sich langsam in dem Unterhautzellgewebe eine brettharte Geschwulst; die regionären Drüsen schwellen an, sind aber nicht schmerzhaft. Die Krankheit verläuft meist fieberlos, so lange es nicht zu einer zentral beginnenden Erweichung und zu einem Zerfall der Geschwulst kommt. Dann entsteht auch meist Mischinfektion und Fieber. Die aus Detritus und Körnchen bestehenden nekrotischen Massen bahnen sich, unter Umständen nach längerer Wanderung, durch die Haut einen Weg nach außen. Es bilden sich Fistelgänge. Oft brechen die flüssigen Massen auch in eine der großen Körperhöhlen durch; dann entstehen Senkungsabszesse, die häufig auf das Mediastinum übergreifen, von hier aus die Lungen in Mitleidenschaft ziehen und in die Pleura eindringen. Vielfach nehmen die Senkungsabszesse auch ihren Weg längs der Wirbelsäule. Die Zungenaktinomykose äußert sich als eine diffuse, harte Vergrößerung der ganzen Zunge und bereitet der klinischen Diagnose oft große Schwierigkeiten. Die Lungenaktinomykose bietet das Bild einer käsigen Pneumonie mit außerordentlich schleichendem Beginn und langsamem Verlauf. Meist sind die unteren Lappen ergriffen. Fieber fehlt fast regelmäßig. Nicht selten kommt es im weiteren Verlauf der Krankheit zu Ergüssen in die Pleura, zur Bildung von Fistelgängen oder Rippenkaries und schließlich zu einem Durchbruch des Eiters nach außen.

Hautaktinomykose kann sich in allen Fällen von Aktinomykose da, wo Fisteln entstanden sind, an die primäre Erkrankung an-

schließen. Es gibt aber auch eine primäre Aktinomykose der Haut im Anschluß an Verletzungen. An der Infektionsstelle entwickeln sich dann Infiltrate und Knoten, die zerfallen und zackige, torpide Geschwüre zurücklassen. Wenn die Hautaktinomykose sich selbst überlassen wird, breitet sie sich in der Haut aus und greift auf Muskeln und Periost über. Von manchen Autoren wird die Erweichung und Fistelbildung auf Mischinfektion mit Bakterien zurückgeführt; das kann aber deshalb nicht zutreffen, weil vielfach in dem Eiter nichts außer Aktinomycespilzen gefunden wird. Im Gegensatz zum Rinde sind Knochenerkrankungen beim Menschen ziemlich selten. Recht häufig ist die sekundäre Lungenaktinomykose.

Bei der verhältnismäßig seltenen primären Darmaktinomykose finden sich die ersten Veränderungen an der Submukosa in Form kleiner Knötchen, die zerfallen und Geschwürsbildung zur Folge haben. Schreitet die Infektion weiter vor, so kann sie auf sämtliche in der Nähe gelegenen Organe des großen und kleinen Beckens und schließlich auf die Bauchwand übergreifen. Ja selbst auf die Leber, die Niere und die Lendenwirbelsäule breitet sie sich unter Umständen von dort aus.

Aktinomykose bei Tieren.

Die Strahlenpilzkrankheit wird außer beim Menschen häufig bei Rindern, seltener auch bei Pferden, Schweinen, Schafen, Eseln, Hirschen, Rehen, Elefanten, Hunden und Katzen beobachtet. Sie tritt meist sporadisch auf, kommt aber auch gehäuft, fast epizootisch vor. In solchen Fällen wird infiziertes Getreide als ursächliches Moment angesehen.

Beim Rinde zeigen sich die ersten aktinomykotischen Veränderungen fast stets am Kopfe. Die lokalisierte Erkrankung am Kiefer, die zu einer oft sehr erheblichen Auftreibung der Knochen führt, nennt man „Kieferwurm". Ebenso häufig ist die primäre Zungenaktinomykose („Holzzunge") und die Aktinomykose der Mandeln, der Lippen und des Kehlkopfes. Aber auch primäre Haut-, Darm- und Lungenaktinomykose wird bei Rindern beobachtet. Von allen diesen Formen aus kann es zur generalisierten aktinomykotischen Infektion durch metastatische Erkrankungen kommen. Da auch das Euter ergriffen werden kann, ist ein Übergang der Pilze in die Milch möglich. Die Euteraktinomykose erhält eine besondere Bedeutung durch den Umstand, daß primäre Darmaktinomykose bei Tieren und Menschen vorkommt. Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß Strahlenpilze mit der Milch aus erkrankten Eutern in den Darm gesunder Individuen gelangen und so Infektionen bedingen. Von allen Forschern, die viel Aktinomykose beim Rinde beobachtet haben, wird angegeben, daß sie sich besonders häufig an äußere und innere Verletzungen der Nasen-, Maul-, Kehlkopf- und Darmschleimhaut, aber auch an äußere Wunden, z. B. Kastrationswunden, anschließt. Wenn die Erweichung der aktinomykotischen Granulationsgeschwülste bei Rindern auch nicht häufig ist, so kommt sie doch vor und führt dann zur Fistelbildung wie beim Menschen.

Beim Schwein ist am häufigsten die Aktinomykose der Tonsillen, beim Pferd die der Samenstränge und der Submaxillardrüsen.

Diagnose.

Die **Diagnose** der Aktinomykose kann in typischen Fällen schon auf Grund des klinischen Bildes gestellt werden. Namentlich bei der Kieferaktinomykose (Taf. **48**) weist die Bildung von Fistelgängen

am Halse im Anschluß an eine bretharte, nicht schmerzhafte, ohne fieberhafte Prozesse sich entwickelnde Geschwulst auf eine Strahlenpilzinfektion hin, die durch die mikroskopische Untersuchung des Eiters leicht festzustellen ist. Bei Aktinomykose innerer Organe, die oft klinisch der Tuberkulose ähnlich verläuft, ist dagegen eine sichere Diagnose nur durch den Nachweis der Aktinomycespilze zu erbringen. Man untersucht die eitrige Flüssigkeit auf Aktinomycesfäden (Taf. **49**, *Fig. 2 u. 3*) im gefärbten Ausstrichpräparat und auf Drusen im ungefärbten Präparat. Die Drusen fallen schon dem bloßen Auge als kleine weißliche Körnchen auf. Bei mikroskopischer Untersuchung tritt ihre charakteristische Gestalt mit den typischen Kolben besonders nach Zusatz von etwas Essigsäure oder Kalilauge ohne weiteres deutlich hervor (Taf. **47**, *Fig. 1*). In dem nach *Gram* oder *Kühne-Weigert* gefärbten Präparate sieht man ein dichtes Fadenwerk mit zahlreichen Körnchen und kurzen diphtheroiden Stäbchen. Tierversuche bieten für diagnostische Zwecke nur geringe Aussicht auf Erfolg. Züchtungsversuche sind anzustellen, wenn bestimmt werden soll, welcher Unterart die bei dem einzelnen Krankheitsfall gefundenen Strahlenpilze angehören.

Die Therapie der Aktinomykose ist in erster Linie eine chirurgische und besteht in Entfernung aller erkrankten Teile mit dem Messer, Ätzung mit Chlorzinklösung, nachfolgender Spülung mit Phenollösung und Jodoformtamponade. Bei der Aktinomykose innerer Organe hat sich die Verabreichung großer Dosen von Jodkalium (6—8 *g*) pro die als erfolgreich erwiesen. Es darf bei der Beurteilung der Erfolge der Jodtherapie allerdings nicht vergessen werden, daß die Aktinomykose zuweilen auch spontan in Heilung übergeht, während sich andrerseits trotz Jodtherapie und chirurgischer Behandlung der Prozeß oft weiter ausbreitet. Die von englischen Autoren, namentlich von *Wright*, empfohlene Vakzinetherapie ist noch zu wenig erprobt, um über sie urteilen zu können. Am aussichtsvollsten würde die Verwendung sogen. Autovakzinen sein, die aus abgetöteten Kulturen der bei dem Patienten selbst gewonnenen Pilze hergestellt werden.

Streptotricheen-Erkrankungen.

Streptotricheen sind als Erreger chronischer Erkrankungen bei verschiedenen Tieren festgestellt worden. Am bekanntesten ist die von den Franzosen als „Farcin du bœuf“ beschriebene chronische Krankheit der Rinder, als deren Ursache allgemein Haarpilze anerkannt werden, die in morphologischer und kultureller Hinsicht den echten Strahlenpilzen sehr ähnlich sind.

Beim Menschen kommt als Streptotrichose im Orient der sogenannte **Madurafuß** vor, eine chronische Erkrankung der Unterschenkel, die auch als Mycetoma pedis bezeichnet wird. Es bilden sich Knoten in der Haut unter starker Schwellung und Infiltration der umgebenden Weichteile. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es zu Atrophien der Muskeln und monströser Verdickung der bindegewebigen Teile infolge Wucherung eines außerordentlich stark pigmentierten Granulationsgewebes. Bei diesen Erkrankungen werden zwei Varietäten von Streptothrix gefunden, die gelbe und die schwarze, so genannt, weil auf künstlichem Nährboden die erstere gelblichrote, die letztere dagegen dunkle, schwärzlich gefärbte Kulturen bildet. Die Kulturen sind in ihrem Wachstum und ihrer äußeren Form im übrigen den Aktinomyceskulturen sehr ähnlich.

Diese Streptothrixarten bilden im menschlichen Körper keine Sporen und unterscheiden sich dadurch von den echten Aktinomycesarten.

Auch die Bildung typischer Drusen, die bei der Strahlenpilzinfektion regelmäßig angetroffen werden, kommt bei den Streptotrichosen nicht vor. Es ist daher nicht angängig, die Streptothrix madurae mit dem Aktinomycespilz zu identifizieren, wie es von einigen Seiten geschehen ist.

In verschiedenen Organen können tuberkuloseähnliche chronische Erkrankungen, die mit starker Infiltration und nachfolgendem Zerfall des Gewebes einhergehen, durch Streptotricheen hervorgerufen werden. Streptothrixinfektionen des Gehirns sind verschiedentlich beobachtet worden im Anschluß an Meningitis, die ihren Ausgang vom Ohr nahm. Auch Erkrankungen der Lunge können durch Streptotricheen bedingt werden. Im Gegensatz zum Aktinomyces bilden diese Pilze keine Kolben, sind leicht züchtbar und wachsen auf den gewöhnlichen Nährböden ziemlich rasch und üppig. Sie sind nach *Gram* färbbar und bringen die Gelatine zur Verflüssigung. Von den Aktinomycespilzen unterscheiden sie sich ferner dadurch, daß sie für Meerschweinchen und Kaninchen bei intraperitonealer Infektion pathogen sind. Die Pilze vermehren sich im Peritoneum und führen eine diffuse Peritonitis mit Verwachsungen und Bildung von Schwielen herbei.

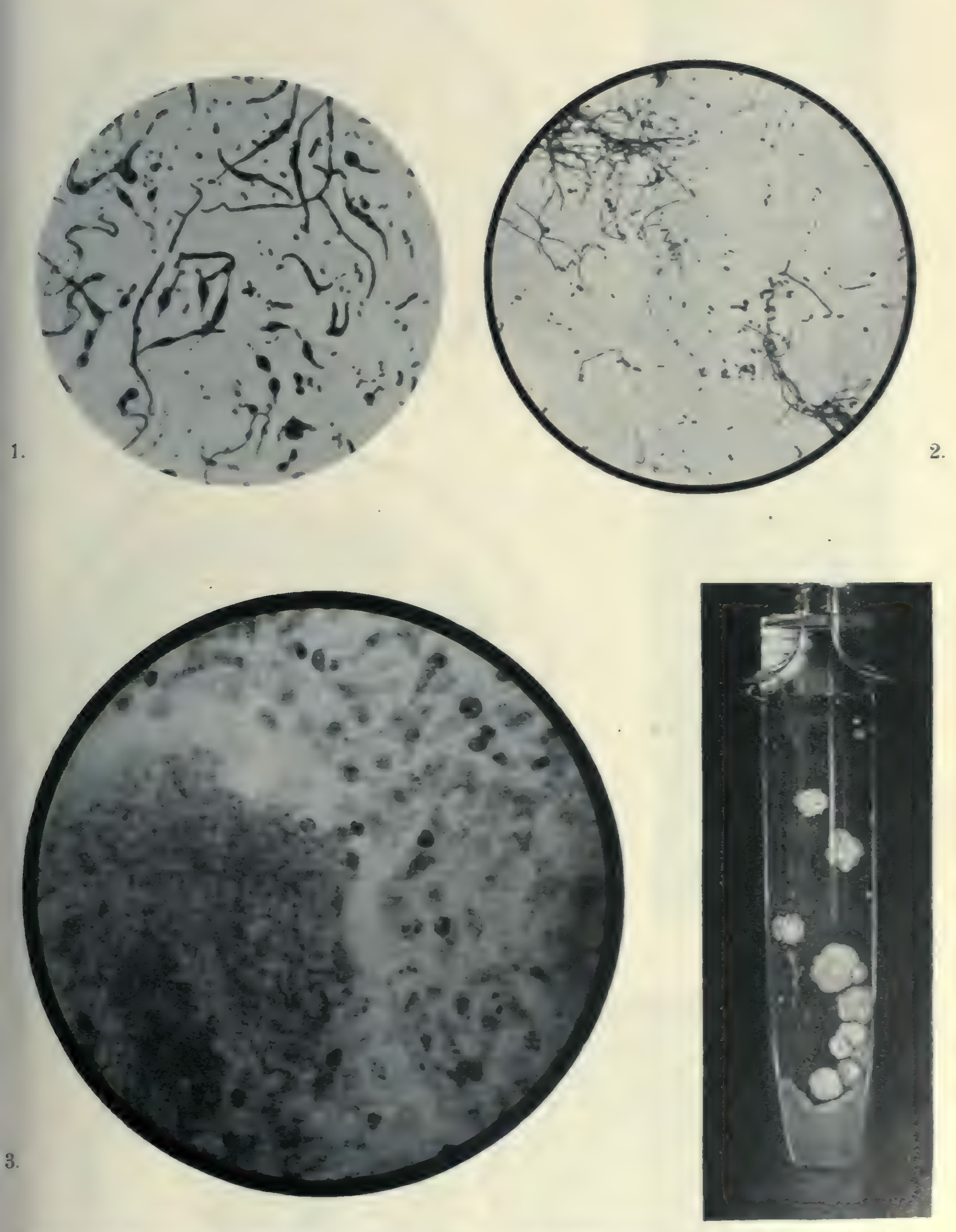
In Japan sind von *Aoyama* und *Miyamoto*, in Nordamerika von *Norris* und *Larkin*, in Südafrika von *Birt* und *Leishman* chronische, meist zum Tode führende Lungenerkrankungen beobachtet worden, als deren ursächliches Moment Streptotricheen beschrieben sind. Die dort gezüchteten Haarpilze waren aërob und bildeten ein dichtes Fadennetz. Die Streptotrichose der Lunge ist aber immerhin eine relativ seltene Erkrankung.

Von manchen Autoren wird von der Aktinomykose als besondere Krankheitsform die sog. **Pseudoaktinomykose** abgegrenzt, die nach den Untersuchungen von *Berestnew* durch Bakterien hervorgerufen werden soll. Die meisten Kliniker lehnen die Zweckmäßigkeit dieser Unterscheidung ab; auch die bakteriologischen Forschungen haben bisher keine Berechtigung für diese Abgrenzung ergeben.

In Konkrementen bei Dakryocystitis wurden von *Axenfeld, Silberschmidt* u. a. Streptothrixarten gefunden, deren ätiologische Bedeutung für die Erkrankung aber nicht allseitig anerkannt wird.

Literatur.

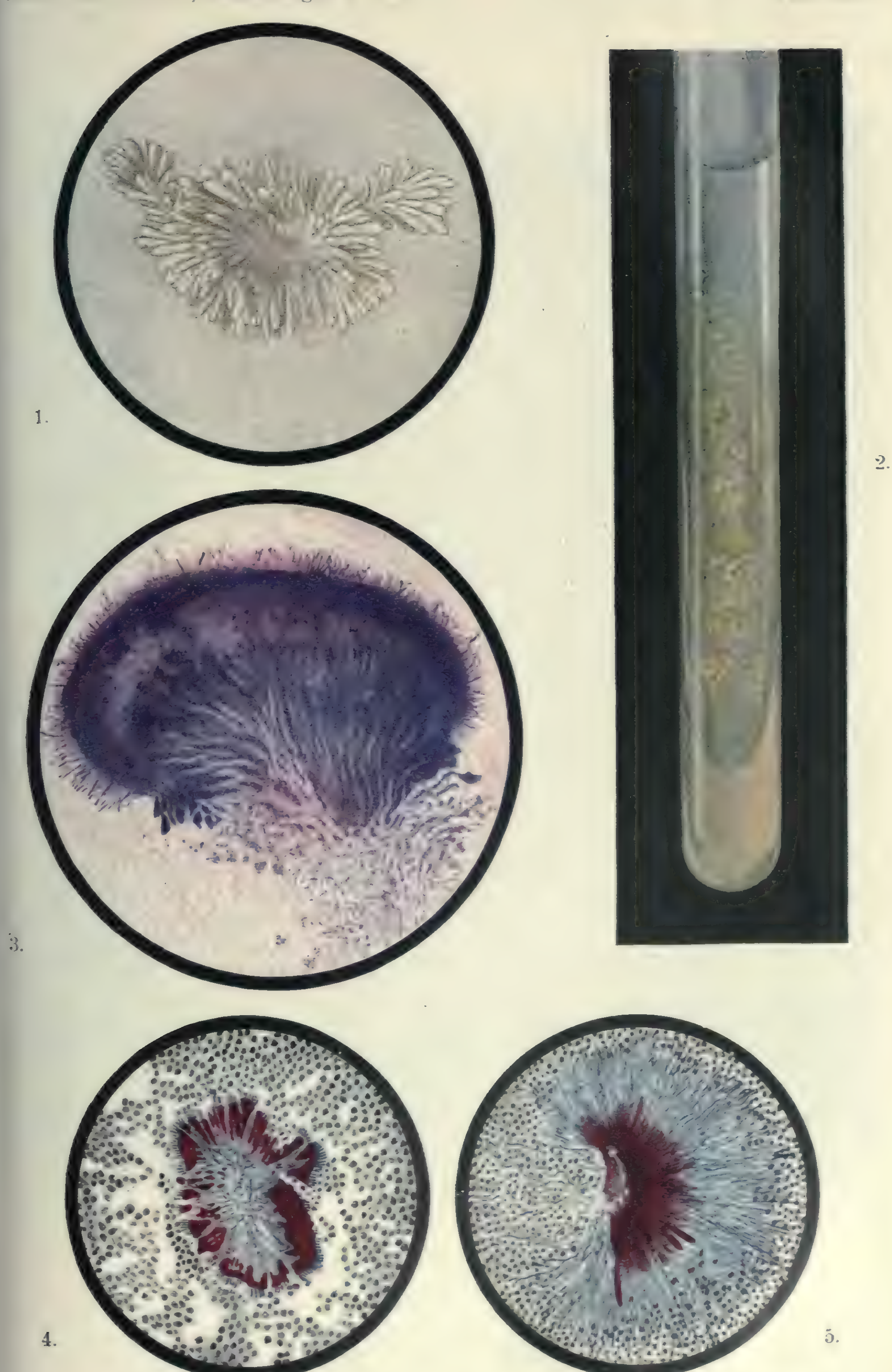
J. Israel, Virchows Archiv, Bd. 74 und 78.
Bollinger, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 3, 1877.
Ponfick, Virchows Archiv, Bd. 74, 87 und 88.
Bostroem, Zieglers Beiträge z. pathol. Anatomie, Bd. 9.
Eppinger, Lubarsch und *Ostertags* Jahresbericht, 1896.
J. Israel und *H. Wolff, Virchows* Archiv, Bd. 74.
Kruse, Systematik der Streptotricheen. *Flügges* „Mikroorganismen", Bd. 2.
Schlegel, Aktinomykose. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
O. Israel, Über die Kultivierbarkeit des Aktinomycespilzes. *Virchows* Archiv, Bd. 95.
Lanz, Über Perityphlitis actinomycotica. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte, 1888.
Silberschmidt, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38.
Ostertag, Zur Jodtherapie der Aktinomykose. Monatsh. f. prakt. Tierhk., Bd. 4, 1893.
Ponfick, Die Aktinomykose. Festschrift zum 25jährigen Jubiläum *Virchows*. Berlin, Hirschwald, 1882.
Ziegler, Lehrbuch d. allgem. pathol. Anatomie, 9. Aufl., Jena 1898.
Mertens, Beiträge zur Aktinomykoseforschung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42.
Neukirch, Über Strahlenpilze, Aktinomyzeten. Straßburg, Ludolf Beust, 1902.
Friedberger und *Fröhner,* Lehrb. d. spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. 7. Aufl., Bd. 2, 1908.
Loele, Beitrag zur Morphologie der Aktinomycesdruse. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 1908.
Lieske, Morphologie und Biologie der Strahlenpilze (Aktinomyzeten). Leipzig. Bornträger, 1921.



1. Cladothrix dichotoma (Involutionsformen). — 2. Ausstrich aus Leptothrixkultur. — 3. Streptothrix in der Lunge. Vergr. $^{500}/_{1}$. — 4. Aktinomyceskolonien auf Agar.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





1. Aktinomycesdruse aus Sputum in ungefärbtem Zustande bei starker Vergrößerung. — 2. Aktinomyceskultur auf Serum. — 3. Schnitt durch Aktinomycesdruse der Lunge eines Rindes. — 4. und 5. Aktinomycesdrusen der Lunge; 4. mit vorwiegender Keulenbildung; 5. mit vorwiegender Myzelentwicklung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





Aktinomykose des Unterkiefers.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



40. VORLESUNG.

Rotz.

Geschichtliches.

Der Rotz (Malleus) wurde bereits im Altertum als eine spezifische Krankheit erkannt, wie aus dem 4. und 5. Jahrhundert n. Chr. stammende Aufzeichnungen beweisen. Man hielt ihn bereits damals mit Recht für hochgradig infektiös. Die gleichfalls aus dem Altertum stammende Erkenntnis, daß Malleus von rotzkranken Pferden auf den Menschen übertragen werden kann, geriet in den späteren Jahrhunderten scheinbar wieder in Vergessenheit. Unter dem Einflusse gewisser Irrlehren war man geneigt, die Infektiosität dieser Krankheit zu leugnen, und es dauerte lange Zeit, bis die objektive Beobachtung diese unhaltbare Anschauung richtigstellte. Experimentelle Beweise für die infektiöse Natur des Rotzes durch Verimpfung von Rotzmaterial auf gesunde Pferde hat zuerst *Wollstein* im Jahre 1787 erbracht, die Übertragbarkeit der Krankheit auf den Menschen wurde durch *Lorin* (1812), *Schilling* und namentlich durch *Rayer* (1837) sicher bewiesen. Schon in der vorbakteriologischen Ära suchten auf Grund dieser Feststellungen *Gerlach, Bollinger* u. a. durch Anwendung von Desinfektionsmitteln die Verbreitung des Rotzes unter den Pferden zu bekämpfen. Naturgemäß konnten diese Bestrebungen aber keinen vollen Erfolg haben, weil man den Erreger der Krankheit noch nicht kannte und deshalb vielfach im Dunkeln tappte. In zielbewußter Weise wurde von *Löffler* und *Schütz* der Erreger gesucht und in dem Rotzbazillus gefunden. Dadurch wurde nicht nur eine exakte bakteriologische Diagnose des Malleus, sondern auch eine rationelle Bekämpfung der Seuche ermöglicht. Durch Entdeckung des Malleins durch *Helmann* (1890) und seine Einführung in die Praxis durch *Nocard* wurde die Diagnostik noch weiter verbessert. *Macfadyen* und *Wladimiroff* und nach ihnen andere Autoren haben durch ihre Arbeiten gezeigt, daß auch die Immunitätsreaktionen bei der Diagnostik des Rotzes wertvolle Dienste leisten, sowohl die Agglutinationsreaktion als auch die spezifische Präzipitation. Erst in neuerer Zeit ist auch das Komplementbindungsverfahren mit Erfolg zur Erkennung der Krankheit herangezogen worden.

Der Rotz (Morve, Farcin, Glanders), auch Hautwurm genannt, ist vorwiegend eine Krankheit der Einhufer, namentlich der Pferde und Esel. Er wird aber als spontane Erkrankung auch bei Katzen, Hunden, Ziegen und Raubtieren beobachtet und kann gelegentlich von allen diesen Tieren auf den Menschen und, sobald dieser erkrankt ist, unter den Menschen weiterverbreitet werden. Sowohl beim Menschen wie bei den genannten Tieren pflegt er in zwei Formen aufzutreten, die nur selten ineinander übergehen: als akuter und chronischer Rotz.

Rotz des Menschen. *Akute Form.*

Der **akute Rotz des Menschen** setzt nach einer Inkubationszeit von 4—8 Tagen ein und führt innerhalb 3—4 Wochen, vom Beginne der ersten Symptome ab gerechnet, fast ausnahmslos zum Tode. Die ersten Krankheitserscheinungen sind wenig charakteristisch. Es besteht

unregelmäßiges Fieber, das anfangs nicht sehr hoch ist und nur selten mit Schüttelfrost beginnt. Die Kranken klagen über Abgeschlagenheit, Kopf- und Gelenkschmerzen und allgemeines Unbehagen.

Die Eintrittspforten der Rotzbazillen sind gewöhnlich kleine Wunden oder Schrunden der Haut oder der Schleimhäute, die oft ohne lokale Reaktion zunächst verheilen und so der Feststellung entgehen. Es sind aber mehrfach auch Rotzerkrankungen des Menschen beschrieben worden, bei denen die Annahme einer Inhalationsinfektion durchaus begründet war. So fiel z. B. in einem von *J. Koch* beschriebenen Fall die Lokalisation der Rotzbazillen in den Lungenspitzen auf, die ein Analogon zur Spitzentuberkulose der Lunge bot. Der Magendarmkanal kommt als Ort der primären Ansiedlung beim Menschen wohl kaum in Betracht. Wo die Eintrittspforte wahrnehmbar ist, zeigt sich auf der Haut oder der Schleimhaut eine Pustel auf einem mit starker Rötung einhergehenden Infiltrat, aus dem sich später nach Erweichung ein Geschwür mit speckigem Grund und zackigen Rändern entwickelt. Hieran schließen sich Entzündungvorgänge in den regionären Lymphbahnen und Drüsen. Dann stellt sich ein Exanthem ein, das in Form von kleinen roten Flecken oder Blasen und Papeln oft über den ganzen Körper verbreitet ist. Diese als Folge einer Allgemeininfektion aufzufassenden Erscheinungen treten bei akutem Rotz ungefähr am 5.—7. Tage nach der Infektion auf.

Die Krankheit verläuft mit unregelmäßig remittierendem Fieber und führt bei schwerem akutem Verlauf unter starker Prostration und den Erscheinungen einer schweren Vergiftung, die sich in kleinem Puls, toxischen Diarrhöen und unregelmäßiger Atmung äußert, meist schnell zum Tode.

Besonders zu erwähnen sind die Fälle, bei denen die Krankheit unter dem Bilde des akuten Nasenrotzes auftritt. Zunächst kommt es durch Schleimhautschwellung zu behinderter Nasenatmung, dann stellt sich schleimig-eitriger Ausfluß ein, dem sich nach der Bildung von Pusteln, Erosionen und kraterartigen, speckig belegten Geschwüren auf der Schleimhaut Blut beimengt. Der Prozeß greift nach und nach auf den Gaumen und von da auf Mundschleimhaut, Kehlkopf und Bronchien über. Nicht selten treten diese Erscheinungen in Form einer akuten Verschlimmerung auch beim chronischen Rotz ein. An den verschiedensten Körperstellen, namentlich im Unterhautzellgewebe und in den Muskeln entwickeln sich kleine teigige Knoten, die meist rasch in Erweichung übergehen. Die so entstandenen Abszesse brechen gewöhnlich nach außen durch und verwandeln sich in stark sezernierende Geschwüre mit infiltriertem Grunde. Die Milz ist meist ebenso wie die Leber vergrößert. Die Gelenke sind häufig schmerzhaft und schwellen an. Auf der äußeren Haut, aber auch auf den Schleimhäuten kommt es zur Bildung von zahlreichen Pusteln, die mit serös-eitrigem Inhalt gefüllt sind und beim Platzen ein kleines Geschwür zurücklassen. Die Lymphdrüsen sind schmerzhaft und vergrößert. Wenn sie allmählich in Erweichung übergegangen sind, bricht sich der Eiter durch Fisteln seinen Weg nach außen.

Chronische Form.

Beim **chronischen Rotz** des Menschen sind die Veränderungen im großen und ganzen die gleichen, wie sie eben geschildert sind, nur entwickeln sich die einzelnen Krankheitserscheinungen sehr viel langsamer.

Er zieht sich oft über Jahre hin und geht nach langem Bestehen in etwa der Hälfte der Fälle in Heilung über, wenn nicht eine akute Ausbreitung der Rotzbazillen durch die Blutbahn in analoger Weise, wie es bei der Miliartuberkulose der Fall ist, den Tod herbeiführt. Beim chronischen Rotz kommt es fast stets zu stärkeren Veränderungen an den Lymphgefäßen, die sich von den Geschwüren der Haut und Schleimhaut wie derbe, gewundene Stränge nach den regionären Lymphdrüsen hinziehen. Daher stammt der Name „Wurm". Nicht selten ist auch hier vorwiegend die Nase beteiligt (chronischer Nasen-Rotz). Die beim Zerfall der chronischen Infiltrate auftretenden Geschwüre sind den teritärsyphilitischen sehr ähnlich. Die Haut kann aber auch am Krankheitsprozeß nur wenig oder fast gar nicht beteiligt sein; der Infekt äußert sich dann z. B. nur in multiplen periartikulären Muskelabszessen *(Bauer).* Der Allgemeinzustand wird beim chronischen Rotz nicht so stark in Mitleidenschaft gezogen, auch Fieber kann fehlen.

Fig. 89.



Nasenrotz (nach *Hutyra* und *Marek*).

Rotz des Pferdes.

Auch beim **Pferde** kommt eine akute Form des Rotzes vor, allerdings weit seltener als die chronische, die sich in 90% aller Fälle bei dieser Tierart findet. Der akute Rotz setzt nach einer Inkubation von 6 bis 8 Tagen mit hohem Fieber ein, das häufig von Schüttelfrost begleitet ist. Die Tiere machen einen schwerkranken Eindruck, liegen matt auf ihrem Lager, haben einen kleinen schwachen Puls und verweigern das Futter. Schon frühzeitig treten charakteristische Veränderungen an der Nasenschleimhaut auf. Es bilden sich kleine Bläschen, aus denen sich bald Geschwüre entwickeln (Fig. 89). Aus den Nüstern fließt ein anfangs seröses, später eitrig-blutiges Sekret. Mit zunehmender Geschwürsbildung wird der Ausfluß häufig blutig-jauchig. Über die Haut des ganzen Körpers verbreitet, treten schmerzhafte Geschwülste auf, die in Erweichung übergehen können. Auch in der Tiefe des Gewebes und in den Muskeln entwickeln sich Eiterbeulen, brechen nach außen durch und führen an der Durchbruchstelle zur Bildung tiefer, kraterförmiger Geschwüre. Die Lymphgefäße sind in derbe Stränge umgewandelt und lassen sich bis zu den regionären Lymphdrüsen verfolgen. Recht häufig gesellen sich zu diesen Erscheinungen pneumonische Veränderungen. Die Krankheit führt in höchstens 4 Wochen zum Tode.

Ein Übergang des akuten Rotzes in die chronische Form kommt bei Pferden kaum vor. Der chronische Rotz der Pferde entwickelt sich vielmehr von vornherein fast immer schleichend, so daß es kaum möglich ist, eine Zeitdauer für die Inkubation zu bestimmen. Vielfach wird der chronische Rotz nicht erkannt, denn die Symptome sind oft nur gering und unbestimmt. Er kann noch nach mehrjähriger Dauer in Heilung übergehen, ohne schwere Veränderungen zurückzulassen. Der Krankheitsprozeß spielt sich entweder vorwiegend in der Haut oder in der Nase mit Beteiligung der Trachea und Lungen ab. In beiden Fällen sind die zugehörigen Lymphdrüsen und Lymphstränge stark in Mitleidenschaft gezogen. Der chronische Nasenrotz geht mit der Bildung von Geschwüren einher, die, wie überhaupt alle Krankheitsprodukte beim chronischen Rotz, Neigung zur Heilung haben. Die anfangs kraterförmigen Ränder zerfallen und hinterlassen strahlige Narben. Der Ausfluß aus der Nase ist entweder schleimig oder eitrig. Eine Vergrößerung der Kehlgangsdrüsen fehlt nie (Fig. 90).

Fig. 90.



Schwellung der Kehlgangslymphdrüsen bei Rotz (nach *Hutyra* u. *Marek*).

Beim Hautrotz finden sich multiple Infiltrate, die entweder erweichen oder zurückgehen. Auch die Bildung von Eiterbeulen und Geschwüren, von Lymphsträngen und -knoten kann die gleiche sein wie beim akuten Rotz, nur daß sich die Entstehung und Rückbildung der pathologischen Veränderungen über sehr lange Zeiträume hinzieht. Am wenigsten charakteristische Merkmale bietet der chronische Tracheal- und Lungenrotz dar. Er entzieht sich deshalb besonders häufig der Erkennung seitens der Tierärzte oder Pfleger und Besitzer von Pferden. Entgegen der bisher allgemein verbreiteten Annahme, daß der Rotz der Tiere und des Menschen stets tödlich verlaufe, kann auf Grund der neueren genaueren pathologisch-anatomischen und klinisch-biologischen Forschungen, namentlich mit Hilfe der Serumdiagnostik, die Heilbarkeit des Rotzes der Menschen und Tiere als gesichert gelten. Beim Pferde geht nach den Untersuchungen von *Eberbeck* mit der Heilung eine Verkalkung der Rotzknoten einher, die sich in den bindegewebigen Abkapselungen der Rotzknötchen einstellt.

Pathologisch-anatomisch ist der Rotz durch die Entwicklung von Knötchen charakterisiert, die zum größten Teil aus Leukozyten bestehen und bindegewebige Kapseln haben. Schon die jungen Knötchen neigen zu Zerfall, in dessen Folge ein Weiterschreiten der Infiltration den Bindegewebsspalten entlang erfolgt. Die Knötchen und Infiltrate

entwickeln sich in fast allen Organen häufig perivaskulär, was auf die hämatogene Ausbreitung des Infektionsstoffes hinweist. In der Umgebung der Knoten finden sich, soweit nicht schon Verkalkung erfolgt ist, entzündlich-exsudative Prozesse.

Beim Esel verläuft die Krankheit ähnlich wie beim Pferde, sowohl in der akuten, wie in der chronischen Form.

Der Rotzbazillus. *Morphologie.*

Der **Rotzbazillus** (Taf. **49**, *Fig. 4—6*) ist ein kleines Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Seine Länge schwankt in der Regel zwischen 3 und 4 μ, seine Breite zwischen 0·5 und 0·75 μ. Das Stäbchen ist unbeweglich und besitzt weder Geißeln noch Sporen.

Auf Grund der Tatsache, daß sich die Rotzbazillen, wie *Löffler* fand, in angetrocknetem Zustande bis zu 3 Monaten entwicklungsfähig und virulent erhalten, schrieben *Baumgarten* und *Rosenthal* den Bazillen die Fähigkeit der Sporenbildung zu. Der Nachweis von Sporen allein durch Färbeverfahren, wie ihn die genannten Autoren zu liefern glaubten, kann indessen nicht genügen. Wenn der Rotzbazillus echte Sporen besäße, müßten diese sich nicht nur färberisch, sondern auch biologisch durch höhere Resistenz usw. von den vegetativen Formen unterscheiden. *Boer, Wladimiroff, Löffler, Schütz* und andere namhafte Autoren, die viel mit Rotzbazillen experimentiert haben, fanden bei ihren morphologischen und biologischen Studien solche Gebilde nicht und leugnen deshalb die Existenz von Sporen. In älteren Kulturen der Rotzbazillen kommen lange Fäden vor, die auf einen gewissen Zusammenhang mit den Streptotricheen hinweisen.

Die Färbung des Rotzbazillus gelingt leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen. Bei Anwendung von Methylenblau tritt zuweilen Polfärbung auf; außerdem sieht man, daß die färbbare Substanz in Form von kleinsten Körnchen im Innern der Bazillen angeordnet ist, ganz ähnlich, wie das bei den Diphtherie- und Tuberkelbazillen fast regelmäßig beobachtet wird. Finden sich in den Bazillen nur zwei solche Körnchen, so können bipolare Bakterien vorgetäuscht werden. Die Rotzbazillen liegen nicht nur in Ausstrichen, die aus Sekreten oder Gewebssaft des Tierkörpers hergestellt sind, sondern auch in Präparaten aus Kulturaufschwemmungen häufig zu zweien entweder vor- oder nebeneinander zusammen. Sie sind nach *Gram* nicht färbbar. Ihre Darstellung in Schnitten gelingt nach jeder der Universal-Färbemethoden. *Löffler* empfiehlt, bei Benutzung seiner Methode der differenzierenden dünnen Essigsäurelösung noch etwas Tropaeolin 00 zuzusetzen.

Kulturelles Verhalten.

Die **Züchtung** der Rotzbazillen aus dem Tierkörper in erster Generation ist oft nicht leicht, da sie sich erst an die künstlichen Nährböden gewöhnen müssen. Hat man erst einmal Kulturen erzielt und sie in einigen Generationen fortgezüchtet, so pflegen die Bazillen auf allen Bakterien-Nährböden gut zu gedeihen, vorausgesetzt, daß günstige Wachstumstemperaturen (33—37°) gegeben sind und genügender Sauerstoffzutritt ermöglicht wird. Die Rotzbazillen sind Aërobier; sie entwickeln sich besonders gut auf Nährböden von neutraler, höchstens schwach alkalischer Reaktion. Glyzerinzusatz wird von einigen Autoren als wachstumfördernd betrachtet.

Auf Agar bilden sich kleine graue, anfangs durchscheinende Kolonien, die nach mehrtägigem Wachstum konfluieren. Es entstehen so auf der Oberfläche Kulturrasen von zähschleimiger Beschaffenheit. Je älter die Kulturen werden, desto mehr gewinnen sie einen Stich ins Gelblichbraune. Gute Nährmedien für den Rotzbazillus sind Glyzerinagar und Blutserum; auf ihm entwickeln sich tröpfchenartige Kolonien,

die anfangs transparent sind, sich aber nach mehreren Tagen milchig trüben. Auf Kartoffeln findet eine üppige Vermehrung des Bacillus mallei statt. Ihre Oberfläche wird von einem anfangs transparenten, zähschleimigen, gelblichen, später rötlichen Belag überzogen, der mit einer dünn aufgestrichenen Honigschicht verglichen werden kann. Wenn der Säuregehalt der Kartoffeln zu stark ist, geht die Entwicklung der Rotzbazillen nur langsam und kümmerlich vor sich oder kann sogar ganz ausbleiben. Es wachsen aber auf der Kartoffel auch einige andere Bakterien, z. B. der Bacillus pyocyaneus, ganz ähnlich wie der Rotzbazillus, so daß man also differentialdiagnostische Schlüsse aus dem Kartoffelwachstum allein nicht ziehen kann. Auf der Oberfläche der Gelatineplatten bilden sich weißlichgraue Auflagerungen, ohne daß es zu einer Verflüssigung des Nährsubstrates kommt. Das Wachstum erfolgt hier außerordentlich langsam und wird auch bei längerer Aufbewahrung der Kulturen nie üppig. Die einzelnen Kolonien sind häufig von einem zarten Hof umgeben. Auch an den in der Tiefe liegenden Kolonien erkennt man ein leicht granuliertes Zentrum, das von einem strahligen Rand umgeben wird. Die Farbe der tiefen Kolonien unterscheidet sich kaum von der oberflächlich gelegener. In Bouillon tritt zunächst eine gleichmäßige Trübung ein, nach einigen Tagen kommt es zur Bildung eines starken Bodensatzes und eines Häutchens von schleimiger Beschaffenheit an der Oberfläche. Mit zunehmendem Alter wird die Kultur dunkelfarbig. Milch wird durch das Wachstum der Rotzbazillen zum Gerinnen gebracht; in ihr werden ebenso wie in Lackmusmolke Säuren gebildet.

Resistenz. Die **Widerstandsfähigkeit** der Rotzbazillen gegen äußere schädigende Einflüsse ist nicht sehr groß. Zwar sind sie in künstlichen Kulturen, wenn diese eingeschmolzen, vor Licht geschützt, bei niedriger Temperatur aufbewahrt werden, monate-, ja jahrelang haltbar, aber die in dünner Schicht ausgebreiteten Bazillen gehen, sobald physikalische und chemische Faktoren schädigend auf sie einwirken, ziemlich rasch zugrunde. Sie unterscheiden sich in ihrer Resistenz nicht erheblich von den vegetativen Formen der meisten Bakterien. Bei Einwirkung von Sonnenlicht sterben sie spätestens in 24 Stunden ab. Erhitzung auf 60° C tötet Rotzkulturen innerhalb 2 Stunden, Erhitzung auf 70° C innerhalb 1 Stunde sicher ab. Die Eintrocknungsversuche haben zum Teil eine recht erhebliche Resistenz der Bazillen erkennen lassen *(Löffler)*; es hängt hierbei viel von dem Medium ab, in dem die Bakterien enthalten sind. In Eiter und Blut halten sie sich erheblich länger, als wenn sie in Wasser oder anderen nicht eiweißhaltigen Flüssigkeiten suspendiert sind. Bei der Eintrocknung der Sekrete bildet sich an der Oberfläche eine Schicht, welche die Verdunstung der Feuchtigkeit in der Tiefe verhindert, so daß sich nun die Bakterien dort halten können. In den inneren Organen von Kadavern gehen die Rotzbazillen unter dem Konkurrenzkampf mit Fäulnisbakterien ziemlich rasch zugrunde. Auch der Einwirkung chemischer Mittel leisten sie wenig Widerstand. So tötet sie 1prom. Sublimat in 15 Minuten, 5proz. Karbolsäure in 30 Minuten ab. Empfehlenswerte Desinfektionsmittel bei Rotz sind auch Schwefelsäure, Kresol, Chlorkalk und Kalkmilch. Gerade die letzteren sind für die Desinfektion von Stallräumen sehr brauchbar.

Tier-pathogenität.

Über die **Pathogenität** des Bacillus mallei und das natürliche Vorkommen des Rotzes bei den verschiedenen Tierarten wurde schon kurz erwähnt, daß für die Infektion in erster Linie die Einhufer empfänglich sind. Rinder, Ratten, Schweine, Vögel und Kaltblüter erkranken weder spontan noch experimentell. Bei Schafen und Mäusen kommt der Rotz spontan nicht vor. Spritzt man diesen Tieren Rotzbazillen subkutan, intraperitoneal oder intravenös ein, so geht der Infektionsstoff entweder zugrunde oder ruft nur lokale, in Heilung übergehende Prozesse hervor. Ziegen und Katzen sind spontan für Rotz empfänglich und können auch durch Reinkulturen infiziert werden. Auch Löwen, Tiger und Leoparden erkranken, wenn sie mit Fleisch rotziger Tiere gefüttert werden. Bei Hunden wird Rotz unter natürlichen Verhältnissen selten beobachtet, das gleiche gilt für Kaninchen. Auch bei experimenteller Infektion erweisen sich Kaninchen nur sehr unregelmäßig empfänglich. Bei Igeln ist spontane und experimentelle Rotzinfektion möglich. Pferde und Esel lassen sich künstlich auch dadurch infizieren, daß man ihnen Rotzmaterial in die Nasenschleimhaut einreibt.

Von den kleineren Laboratoriumstieren ist für experimentelle Infektion bei weiten am empfänglichsten das Meerschweinchen; es ist daher zu diagnostischen Impfungen vorwiegend geeignet. Nach subkutaner Infektion entsteht an der Impfstelle ein teigiges Infiltrat, das nach ungefähr 7 Tagen in ein schankröses Geschwür übergeht. Es bilden sich ferner Stränge in der Bauchhaut; die regionären Lymphdrüsen sind vergrößert und gehen nach einiger Zeit in Vereiterung über. Besonders charakteristisch ist ein entzündlicher Prozeß, der sich in der Tunica vaginalis der Hoden abspielt. Dieses Bindegewebsblatt wird von dem Rotzbazillus invadiert, was eine kleinzellige Infiltration mit fibrinösen Auflagerungen zur Folge hat. Die Tunica vaginalis wird an das Skrotum fixiert und verhindert so ein Zurücktreten der Hoden in die Bauchhöhle, wo sie bei gesunden Tieren meist gelagert sind. Nach der eitrigen Einschmelzung der Hüllen des Hodens kommt es zum Durchbruch des Eiters nach außen. Die Hodenveränderungen wurden zuerst von *Straus* beobachtet und werden daher vielfach als „*Straus*sche Reaktion" bezeichnet. Sie stellen sich vor allem nach intraperitonealer Injektion der Rotzbazillen ein. Bei Untersuchungen mit Rotzkulturen verschiedener Virulenz ergab sich aber, daß diese Reaktion keineswegs konstant ist (s. S. 691). Da die gleichen entzündlichen Veränderungen an den Hoden bei Meerschweinchen gelegentlich auch nach Einverleibung anderer Bakterien auftreten, kann die Reaktion auch nicht als absolut spezifisch bezeichnet werden. Immerhin ist aber ihr positiver Ausfall zur Unterstützung der Diagnose von großem Wert. Bei den verendeten Tieren findet sich außer den Veränderungen an den Hoden eine mehr oder minder starke Vergrößerung der Milz. Sie sowohl wie Lunge und Leber sind von gelblichen Knötchen durchsetzt, die sich von den bei chronischer Pestinfektion auftretenden makroskopisch selbst von Geübten nur sehr schwer unterscheiden lassen. Je nach der Virulenz der Kulturen tritt der Tod der Tiere in 10 Tagen bis 4—6 Wochen ein.

Während die Hausmaus und die weiße Maus so gut wie unempfänglich für die Infektion mit Rotzbazillen sind, läßt sich die Feld-

maus, ferner die Wald- und Wühlmaus sowie die Zieselmaus leicht infizieren. Bei subkutaner Infektion kommt es an der Impfstelle zu Lymphangitis und Lymphadenitis. Auch hier ist bei den gestorbenen Tieren die Milz stark vergrößert und ebenso wie die Leber und Lunge von Knötchen durchsetzt, die zahlreiche Rotzbakterien enthalten. Interessant ist die von *Leo* festgestellte Tatsache, daß die für Rotzinfektion sonst unempfänglichen weißen Mäuse nach längerer Fütterung mit Phloridzin ihre natürliche Immunität verlieren. Die auf diese Weise künstlich diabetisch gemachten Mäuse lassen sich leicht tödlich infizieren.

Virulenz.

Wie bei den meisten Bakterienarten, hat auch bei den Rotzbazillen langdauernde Züchtung auf künstlichen Nährböden eine Verminderung der **Virulenz** zur Folge. Wir verfügen bis jetzt aber über keine zuverlässigen Methoden, um willkürlich die Infektiosität sicher und gleichmäßig abzuschwächen. Man kann zwar zuweilen durch chemische oder physikalische Einflüsse die Virulenz einer Kultur herabsetzen, indessen lassen diese Mittel ebenso häufig im Stich. Es ist auch noch nicht gelungen, eine Kultur von so geringer Virulenz zu züchten, daß sie als zuverlässiger und unschädlicher Impfstoff zu Immunisierungszwecken benutzt werden könnte. Wenig virulente Kulturen lassen sich durch häufige Tierpassagen in ihrer Pathogenität oft steigern, aber auch hier haben wir kein sicheres Verfahren, um bei allen abgeschwächten Kulturen wieder die ursprüngliche Virulenz herzustellen.

Diagnose.

Wenn man von den typischen Fällen absieht, kann die klinische **Rotzdiagnose** bei Menschen wie bei Pferden außerordentlich schwierig sein, namentlich zu Beginn der Krankheit und bei akutem Verlauf. Beim Menschen kommen differentialdiagnostisch vor allem Typhus, Sepsis, Erysipel in Frage, beim Pferde chronische Lymphangitis. Hier muß die bakteriologische Untersuchung zur Ergänzung der klinischen herangezogen werden. Sie kann die Entscheidung herbeiführen entweder durch den direkten Nachweis der Erreger oder durch spezifische Reaktionen, die Malleinreaktion und die serologischen Prüfungen.

Was zunächst den **Nachweis der Rotzbazillen** in Absonderungen oder Geweben rotzkranker Tiere betrifft, so gelingt es nicht immer, auf Grund von mikroskopischen Präparaten die Diagnose zu stellen. Die Rotzbazillen finden sich in den pathologischen Produkten, mag es sich um Eiter, Nasenschleim, Drüsensubstanz oder Rotzknötchen handeln, vielfach in so geringer Menge, daß sie in den Präparaten übersehen werden. Mehr leisten für die Diagnostik schon die Kulturmethoden, wenn Material verarbeitet wird, dem keine fremden, rasch wachsenden Bakterien beigemengt sind, wie aseptisch entnommene Punktionsflüssigkeit aus den Pusteln oder Kehlgangsdrüsen, exstirpierte Drüsensubstanz usw.

Eine brauchbare Methode für den Nachweis der Rotzbazillen bietet ferner die Impfung von männlichen Meerschweinchen: das verdächtige Material wird einer Anzahl von Tieren subkutan und anderen intraperitoneal einverleibt. Durch die Feststellung der (S. 689) geschilderten Veränderungen an den Hoden und durch die Züchtungs-

versuche, die mit Eiter, Milzknötchen usw. der eingegangenen Tiere anzustellen sind, wird sich die Diagnose erbringen lassen. Um ganz sicher zu gehen, identifiziere man in wichtigen Fällen die aus den Versuchstieren kultivierten Bakterien durch die Agglutinationsprobe. Da die Impfkrankheit beim Meerschweinchen oft recht langsam verläuft, muß man die Tiere unter Umständen mehrere Monate in Beobachtung halten. *Miessner* hat allerdings auf Grund ausgedehnter Versuche darauf hingewiesen, daß die Empfänglichkeit der Meerschweinchen nicht sehr hochgradig ist. Ein Teil seiner Tiere erkrankte nicht, auch wenn sie mit virulentem Rotzmaterial infiziert wurden. Besonders bei Verimpfung von alten verkästen Rotzknötchen waren die positiven Impferfolge sehr gering.

Verlaufen die Meerschweinchenversuche negativ, so darf also deswegen die Diagnose Rotz nicht ausgeschlossen werden, denn, abgesehen von der eben erwähnten Ungleichheit der Empfänglichkeit, kommt die Rotzinfektion der Meerschweinchen oft dadurch nicht zustande, daß gleichzeitig eingespritzte Eitererreger oder andere Bakterien lokale Entzündungen hervorrufen, in denen die Rotzbazillen zugrunde gehen. *Sacharoff, Malzeff, Wladimiroff* u. a. haben deshalb für diagnostische Impfungen Katzen empfohlen, bei denen sich nach 2—3 Tagen zunächst lokale Infiltrationen und Geschwüre bilden, dann aber unter hohem Fieber eine zum Tode führende Allgemeininfektion mit Nasenrotz eintritt. Auch junge Hunde sind für diese Zwecke brauchbar; sie sind allerdings nicht so regelmäßig empfänglich wie Katzen, erkranken aber in ähnlicher Weise wie diese in einem größeren Prozentsatz.

Malleinreaktion.

Ein spezifisches Diagnostikum besitzen wir im **Mallein,** das zuerst von *Helmann* und *Kalning* als Glyzerinextrakt aus Kartoffelkulturen der Rotzbazillen gewonnen wurde. Der die spezifischen Endotoxine der Rotzkulturen enthaltende Glyzerinauszug wird bei 100° sterilisiert und durch Tonfilter filtriert *(Preiß)*. Andere Autoren stellen das Mallein analog dem Tuberkulin Koch aus 2—3 Monate alten Glyzerinbouillonkulturen dar, die sterilisiert, auf $^{1}/_{10}$ des Volumens eingedickt und filtriert werden. Durch Ausfällung der spezifischen Stoffe aus den sterilisierten Kulturen mit Alkohol und Trocknung des Niederschlages wird ein Trockenmallein gewonnen.

Für die Anwendung des Malleins ist das der Benutzung des Tuberculinum Kochii entlehnte Prinzip vorbildlich. Die rotzkranken Tiere sind viel empfänglicher für die subkutane Einverleibung des in den Rotzbazillen enthaltenen Giftes als gesunde Tiere. Sie reagieren auf Dosen, die bei gesunden Individuen keinerlei Störung hervorrufen, in ganz ähnlicher Weise, wie tuberkulöse Menschen oder Tiere auf die Einspritzung von Tuberkulin reagieren (Fig. 91 u. 92). Einige Stunden nach der Injektion steigt die Temperatur bei rotzkranken Pferden unter Schüttelfrösten 1·5—2·5° über die Norm an und erreicht nach 20—24 Stunden oft noch höhere Grade. Erst nach 30—44 Stunden pflegt die Normaltemperatur sich wieder einzustellen. Mit der Fieberbewegung („thermische Reaktion“ *Hutyra*) geht eine Allgemeinreaktion einher; sie macht sich durch allgemeine Abgeschlagenheit der Tiere, Apathie und Freßunlust bemerkbar. An der Injektionsstelle bildet sich eine sehr schmerzhafte Schwellung entzündlichen Charakters,

die eine erhebliche Ausdehnung erreichen kann (lokale Reaktion, s. Fig. 93). Häufig fühlt man geschwollene Lymphstränge, die sich von der Impfgegend nach den regionären Drüsen erstrecken. Diese lokalen Veränderungen pflegen 2—3 Tage, oft noch länger bestehen zu bleiben.

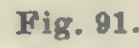
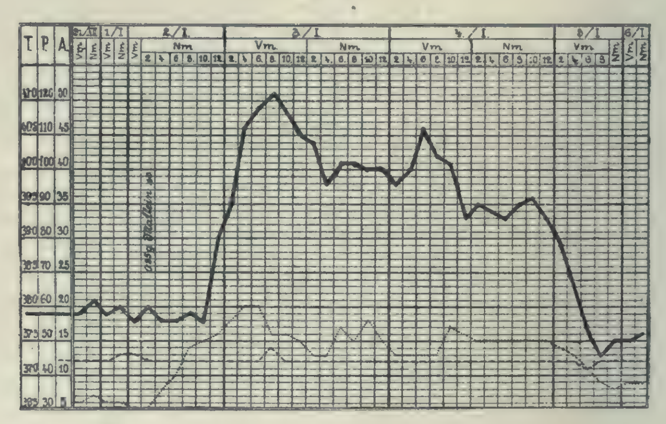
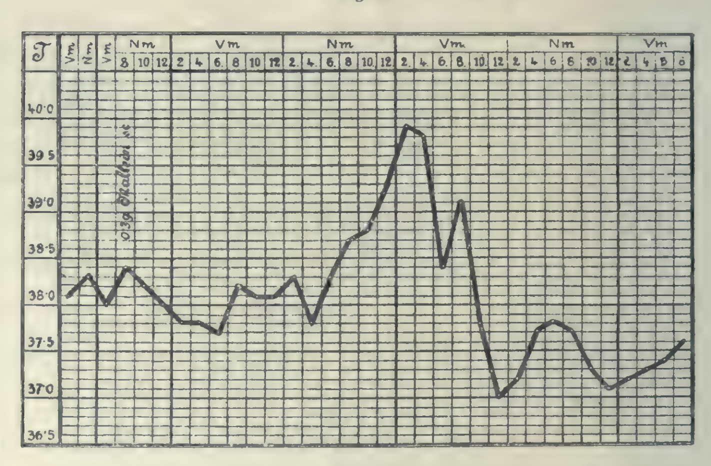


Fig. 91.



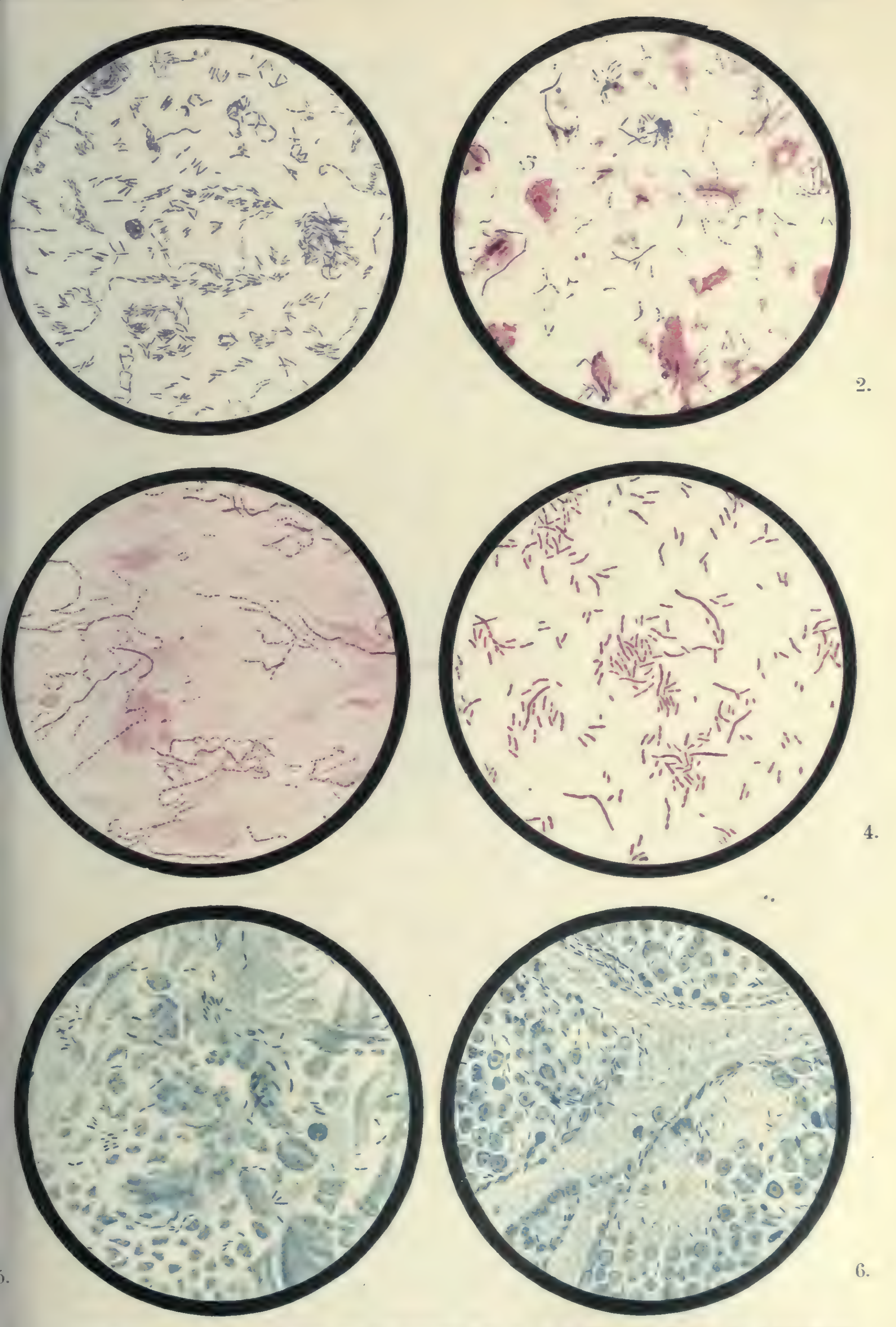
Temperaturkurve bei positiver Malleinreaktion nach subkutaner Injektion (nach *Hutyra* u. *Marek*).

Fig. 92.



Verspätete thermische Malleinreaktion (nach *Hutyra* u. *Marek*).

Bei rotzfreien Pferden bleibt nach der Injektion des Malleins die Temperatur normal oder zeigt nur geringe Erhebungen, die nicht mehr als 1° betragen. Von einer Allgemeinreaktion ist nichts zu bemerken, und die lokale Reaktion besteht nur in der Bildung einer kleinen empfindlichen Geschwulst, die weich ist, sich nicht ausbreitet und innerhalb 24 Stunden zu verschwinden pflegt. Für jedes Malleinpräparat muß die Dosis, die bei einem Pferd von mittlerem Körper-



1. Ausstrichpräparat aus junger Reinkultur des Aktinomycespilzes. — 2. Diphtheroide Formen des Aktinomycespilzes im Ausstrichpräparat aus Eiter. — 3. Ausstrichpräparat aus Aktinomykose-Eiter (Pleurafistel). — 4. Rotzbazillen und Gram-positive Staphylokokken. Ausstrichpräparat aus Reinkulturen, Färbung nach *Gram*. $V = \frac{1000}{1}$. — 5. Rotzbazillen im Ausstrichpräparat aus dem Hoden des Meerschweinchens. — 6. Schnitt durch die Lunge eines Rotzkranken. Nach *Löffler*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



gewicht in Anwendung zu bringen ist, besonders festgestellt werden. Sie wird bei den im Handel erhältlichen Präparaten auf der Gebrauchsanweisung vermerkt und schwankt zwischen 0·2 und 0·4 *ccm*. Bei der Anstellung der Malleinprobe in der Praxis muß man die Temperatur der Pferde bereits 24 Stunden vor der Injektion messen, und zwar 3stündlich. Die Pferde werden ruhig im Stall gehalten. Bei fiebernden Tieren ist die Anwendung des Malleins, weil sie hier unsichere Resultate gibt, kontraindiziert, ebenso bei sehr vorgeschrittenen Rotzerkrankungen.

Die Beurteilung der Malleinreaktion in der Praxis wird nach Erfahrungsgrundsätzen ausgeführt, die *Hutyra* und *Marek* folgendermaßen präzisiert haben: „Positiv ist die Malleinreaktion, wenn sich die Temperatur des vorher fieberfreien Tieres nach der Malleineinspritzung um 2° oder mehr und über 40° erhöht, und ebenso dann, wenn die Temperatursteigerung zwar nur 1·5 bis 1·9° beträgt oder nur 39·5 bis 39·9° erreicht, jedoch gleichzeitig auch eine ausgesprochene Allgemeinreaktion und Lokalreaktion beobachtet wird. Unbestimmt oder zweifelhaft ist die Reaktion, wenn die Temperatur um 1·0 bis 1·9° ansteigt und dabei keine Allgemeinreaktion und Lokalreaktion zum Vorschein kommen. Atypisch ist die Reaktion, wenn die Temperatur, mag sie welche Höhe immer erreichen, sehr rasch ansteigt und ebenso rasch wieder abfällt, der febrile Zustand somit nur sehr kurze Zeit, höchstens 4—6 Stunden lang gedauert hat. Nicht reagiert hat das Tier, wenn die Temperatur höchstens um 1° ansteigt oder 39° C nicht überschreitet und auch keine lokale oder allgemeine Reaktion beobachtet wird. Eine positive (typische) Reaktion gestattet die Schlußfolgerung, daß das betreffende Pferd mit Rotz infiziert ist; dagegen begründet eine unbestimmte und eine atypische Reaktion nur den Krankheitsverdacht. In solchen Fällen soll die endgültige Entscheidung von einer nach etwa vier Wochen wiederholten Malleinprobe abhängig gemacht werden. Endlich gestattet das Ausbleiben einer jeden Reaktion bei einem wohlgenährten und nicht alten Pferde den Ausschluß einer rotzigen Erkrankung.“

Fig. 93.



Örtliche Malleinreaktion an der Injektionsstelle (nach *Hutyra* u. *Marek*).

Wenn man rotzverdächtige Pferde der Malleinprobe unterwirft, gelingt es in einem großen Prozentsatz der Fälle, auch bei den latenten und leicht verlaufenden Erkrankungen den Rotz festzustellen. Es gibt allerdings auch Gegner der Anwendung des Malleins, die behaupten, daß einerseits mitunter Tiere, die typisch reagiert haben, keine rotzigen Veränderungen irgendwelcher Art in ihrem Körper aufweisen, wenn sie unmittelbar darauf getötet und obduziert werden, und daß andrerseits Tiere, die bei der Obduktion rotzkrank befunden werden, während des Lebens nur unsichere und zweifelhafte Reaktionen gaben. Die Zahl der Fälle, in denen die Malleinprobe nicht zum Ziele führt, ist jedenfalls mit genauer Befolgung obiger Grundsätze dauernd geringer geworden, vor allem, seitdem zur Sicherung der subkutanen Malleinprobe die Konjunktivalreaktion angewandt wird.

Die Mallein-Augenprobe (Ophthalmo- oder Konjunktivalreaktion) ist der gleichartigen Tuberkulinprobe nachgebildet. Die positive Konjunktivalreaktion, die sich in einer entzündlichen Rötung und eitrigen Sekretion der Augenbindehaut (Fig. 94) äußert, findet sich nur bei rotzkranken Tieren. Diese Probe ist bei positivem Ausfall also eindeutiger als die subkutane Reaktion, weil die zweifelhaften und unsicheren Reaktionen hier fehlen. Aber die Erfahrung in der Praxis hat ergeben, daß die Probe auch bei vielen rotzkranken Pferden negativ ausfallen kann. Ein negativer Ausfall beweist also nicht das Fehlen einer Infektion.

Bei Ausführung der Mallein-Augenprobe wird konzentriertes flüssiges Mallein in den inneren Winkel des Bindehautsackes eingebracht. Die nicht behandelte Konjunktiva des anderen Auges dient als Kontrolle. Man muß sich vor Anstellung der Probe vergewissern, daß die Bindehaut frei von Fremdkörpern und nicht entzündet ist.

Fig. 94.



Positive Konjunktivalreaktion bei Rotz (nach *Hutyra* u. *Marek*).

Die kutane und intrakutane Malleinprobe haben sich nicht bewährt.

Serumreaktionen.

Die Diagnose des menschlichen wie des tierischen Rotzes erfährt eine praktisch wichtige Ergänzung und Sicherung durch die Heranziehung der **spezifischen serodiagnostischen Reaktionen**, der Agglutinations-, Präzipitations- und Komplementbindungsreaktion.

Wie sich bei experimentell mit Rotzkulturen infizierten Pferden zeigt, treten die Agglutinine bereits am 5.—7. Tage nach der Infektion in diagnostisch verwertbaren Mengen im Blute der Tiere auf, also zu einer Zeit, wo andere Verfahren, z. B. die Komplementbindung, noch negative Resultate geben. Im Verlauf der Krankheit nimmt der Agglutiningehalt des Blutes wieder ab und kann beim chronischen Rotz zur Norm herabsinken. Die komplementbindenden Antikörper treten vom 10. Tage nach der Infektion auf und sind während des ganzen Verlaufs der Erkrankung nachweisbar. Die Untersuchung der Serumproben geschieht am besten in besonders dafür eingerichteten Laboratorien und erstreckt sich gleichzeitig auf den Nachweis der Agglutinine, Präzipitine und komplementbindenden Stoffe (sog. „kombinierte Blutuntersuchung“).

Agglutinationsprobe.

Zur Ausführung der **Agglutinationsprobe** stellt man sich in analoger Weise, wie für die Agglutination der Tuberkelbazillen, eine Testflüssigkeit her. Die Rotzbazillen werden getrocknet, fein verrieben

und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die gleichmäßig opake Flüssigkeit, die sich nach mehreren Tagen über einem weißlichen Bodensatz bildet, wird abdekantiert und mit Phenol versetzt. Diese Testflüssigkeit stellt also eine karbolisierte Emulsion der allerkleinsten Trümmer der Rotzbazillen dar. Der Versuch wird in der Weise angesetzt, daß in Reagenzgläsern zu je 5 *ccm* der im Verhältnis 1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Flüssigkeit abgestufte Mengen Serum zugesetzt werden. Die Mischungen kommen auf 24 Stunden in den Thermostaten, und nach Ablauf dieser Zeit wird festgestellt, in welchen Röhrchen sich ein Niederschlag gebildet hat. Nur da, wo völlige Klärung der Flüssigkeit erfolgt ist, ist ein positiver Ausfall der Reaktion zu verzeichnen.

Statt der aus getrockneten und zertrümmerten Rotzkulturen hergestellten Testflüssigkeit kann auch eine Aufschwemmung von Rotzbazillen, die auf Glyzerinagar 48 Stunden gewachsen und bei 60° C 3 Stunden im Wasserbade abgetötet sind, in Phenol-Kochsalzlösung (0·5 Phenol auf 100 *ccm* 0·85 proz. Kochsalzlösung) verwendet werden. Nachdem größere Flocken durch Filtrieren entfernt sind, wird die Flüssigkeit einige Tage im Eisschrank aufbewahrt, dann dekantiert und soweit mit Phenol-Kochsalzlösung verdünnt, daß gedruckte Buchstaben mäßiger Stärke noch gerade zu lesen sind, wenn sie hinter ein 100 *ccm* fassendes, mit Testflüssigkeit gefülltes Probierglas gehalten werden (*Schern*). Die Testflüssigkeit wird dann auf ihre Brauchbarkeit mit normalem und Rotzserum ausgewertet.

Bei Massenuntersuchungen, wie sie z. B. in den Blutuntersuchungsstellen des deutschen Heeres während des Krieges ausgeführt werden mußten, werden die negativen Sera durch eine orientierende Agglutinationsprobe mit 2 *ccm* Testflüssigkeit und Serumverdünnungen von 1:250 und 1:2000 ausgeschieden. Die Röhrchen kommen auf eine Stunde in den Thermostaten, werden danach in einer nicht schnell laufenden Zentrifuge zentrifugiert und im Sedimentoskop untersucht: bei positivem Ausfall der Probe findet sich auf dem Grunde der Röhrchen ein „gezackter Schleier", der aus agglutinierten Bazillen besteht, bei negativem ein kreisrunder Bodensatz von nicht agglutinierten Bazillen. Die mit dieser orientierenden Probe als positiv bzw. verdächtig erkannten Sera werden dann der quantitativen Probe unterworfen, indem abgestufte Mengen des Serums (1:400, 1:600, 1:800, 1:1000, 1:1500, 1:3000, 1:6000, 1:8000) mit 2 *ccm* Testflüssigkeit gemischt und in gleicher Weise behandelt werden.

Bei der Beurteilung der Agglutinationsbefunde muß man im Auge behalten, daß unter Umständen auch das Serum normaler Pferde bei der eben skizzierten Versuchsanordnung bis zu Verdünnungen von 1:400 eine positive Reaktion geben kann. Positive Agglutination bei Verdünnungen des Serums über 1:1000 aber ist immer beweisend für Rotz. Bei Werten von 1:400 bis 1:1000 ist das Resultat als verdächtig zu bezeichnen. In solchen Fällen tritt die Komplementbindungsmethode ergänzend ein. Beim Menschen treten nach den Untersuchungen von *Gildemeister* und *Jahn* die Normalagglutinine weniger störend in Erscheinung als beim Pferde. Man kann bei verdächtigen Erkrankungen des Menschen schon bei positiven Agglutinationsbefunden von 1:800 das Vorliegen einer Rotzinfektion als höchstwahrscheinlich bezeichnen.

Die Agglutinationsreaktion wird auch zur Differenzierung der Rotzbazillen von den rotzähnlichen Bakterien angewandt. Durch intravenöse Vorbehandlung von Pferden mit den zertrümmerten abgetöteten Bakterien läßt sich nämlich ein hochwertig agglutinierendes Serum herstellen, das sich zu einer solchen Differenzierung der Kulturen eignet.

Komplementbindungsreaktion.

Das **Komplementbindungsverfahren** wurde von *Schütz*, *Miessner* und *Trapp* in die Veterinärpraxis eingeführt. Es ist auf den Arbeiten von *Bordet* und *Gengou*, *A. Wassermann*, *C. Bruck*, *Kolle* und *v. Wasser-*

mann, H. Sachs u. a. über Benutzung der Komplementbindung für die serologische Diagnostik mit Hilfe von Bakterienantigenen, Eiweißkörpern usw. aufgebaut, deren prinzipiell wichtige Ergebnisse bei der Rotz-Komplementbindung verwertet sind.

Der Komplementablenkungsversuch wird nach den folgenden von *Schern* präzisierten Vorschriften ausgeführt:

Als Antigen dient ein aus 48 Stunden bei 37° C auf 5proz. Glyzerinagar gezüchteten Rotzbazillen-Kulturen hergestellter Extrakt. Die Kulturmasse wird mit Phenolkochsalzlösung (25 *ccm* auf 1 Kultur) abgeschwemmt und die Suspension 3 Stunden bei 60° C im Wasserbade abgetötet, 24 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt und zentrifugiert. Die klare, über dem Bakteriensediment befindliche Flüssigkeit stellt das Antigen dar, das in braunen Flaschen aufbewahrt wird. Zunächst wird die Grenzdosis des Extraktes ermittelt, mit der eine bestimmte Menge Rotzserum komplette Hemmung der Hämolyse gibt, während eine entsprechende Menge Normalserum komplette Lyse eintreten läßt. Die doppelte Menge dieser Dosis allein (ohne jeglichen Serumzusatz) darf die Hämolyse nicht beeinträchtigen, wenn die ermittelte einfache Extraktdosis im Komplementbindungsversuch verwendet werden soll.

Die zu prüfenden Sera werden bei 56° C eine Stunde lang inaktiviert. Das zu den Versuchen benötigte Meerschweinchenkomplement wird vor der Benutzung auf Brauchbarkeit durch Titrierung geprüft. Ist das Komplement eingestellt, so setzt man unmittelbar vor der Anstellung eines Hauptversuches folgende Kontrollen an:

1. Systemkontrolle = 2 *ccm* physiol. Kochsalzlösung + 1 *ccm* Komplement;
2. Extraktkontrolle = 1 *ccm* physiol. Kochsalzlösung + 1 *ccm* Komplement + 1 *ccm* Extrakt;
3. Rotzserumkontrolle mit Extrakt = 1 *ccm* physiol. Kochsalzlösung + 1 *ccm* Komplement + 1 *ccm* Extrakt + 0·2 *ccm* Rotzserum;
4. Rotzserumkontrolle ohne Extrakt = 2 *ccm* physiol. Kochsalzlösung + 1 *ccm* Komplement + 0·2 *ccm* Rotzserum;
5. Normalserumkontrolle = 1 *ccm* physiol. Kochsalzlösung + 1 *ccm* Komplement + 1 *ccm* Extrakt + 0·2 *ccm* Normalserum.

Nachdem alle 5 Röhrchen in einem Wasserbade bei 38° C gehalten sind, wird mit einer Pipette je 1 *ccm* Ambozeptor und 1 *ccm* 5proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung eingefüllt und gut durchgeschüttelt. Sodann werden die Röhrchen nochmals für 20 Minuten in das Wasserbad von 38° C gestellt.

Diese Kontrollen geben Aufschluß darüber, ob die für den Versuch verwendeten Materialien einwandfreie Resultate ergeben. Die Systemkontrolle zeigt an, ob das hämolytische System gut funktioniert. Im Röhrchen 1, 2, 4 und 5 muß komplette Hämolyse, in Röhrchen 3 dagegen komplette Hemmung der Lyse eingetreten sein.

Haben die Kontrollen zu richtigem Resultat geführt, so wird zunächst, besonders bei Massenuntersuchungen, die orientierende Komplementablenkung ausgeführt. Für jedes zu untersuchende Serum wird nur 1 Röhrchen benötigt. In dieses füllt man 0·2 *ccm* des Untersuchungsserums + 1 *ccm* 0·85proz. NaCl-Lösung. Diese Mischung wird $^1/_2$ Stunde zur Inaktivierung in ein Wasserbad von 58° C gestellt. Dann wird 1 *ccm* Komplement + 1 *ccm* Extrakt aufgefüllt, der Inhalt des Röhrchens durchgeschüttelt und 20 Minuten zur Bindung des Komplements an den eventuell vorhandenen Rotzantikörper und das Rotzantigen in ein Wasserbad von 38° C gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit füllt man in jedes der Röhrchen 2 *ccm* sensibilisierter Blutkörperchen, schüttelt durch und übergibt die Röhrchen für weitere 20 Minuten dem auf 38° C eingestellten Wasserbad. (Unter sensibilisierten Blutkörperchen versteht man eine Flüssigkeit, die 5proz. Blutkörperchenaufschwemmung und Ambozeptorverdünnung zu gleichen Teilen gemischt enthält und vor dem Auffüllen in die Röhrchen $^1/_4$ Stunde lang leicht angewärmt wird. Ambozeptor und Blutkörperchen treten hierbei in Beziehung, die Blutkörperchen werden mit dem hämolytischen Ambozeptor beladen bzw. sensibilisiert. Dadurch läuft die Hämolyse später schneller ab.)

Nach der Versuchszeit ist in dem Röhrchen entweder 1. komplette Lysis oder 2. komplette Hemmung der Lysis oder 3. eine unvollständige Lysis eingetreten bzw. es besteht etwas Hemmung der Lysis. Im ersteren Falle gilt das Untersuchungsserum als unverdächtig und wird nicht weiter untersucht. Ist durch die orientierende Komplementablenkung aber Rotzverdacht begründet (Resultat 2 und 3), so wird die Komplementablenkung mit verschieden abgestuften Serumdosen ausgeführt.

Hierzu werden fünf Reagenzröhrchen folgendermaßen beschickt:

Röhrchen 1:	0·2 *ccm*	verdächt. Serum	+ 1 *ccm* physiolog. Kochsalzlsg.
„ 2:	0·1 *ccm*	„ „	+ 1 *ccm* „ „
„ 3:	0·05 *ccm*	„ „	+ 1 *ccm* „ „
„ 4:	0·02 *ccm*	„ „	+ 1 *ccm* „ „
„ 5:	0·2 *ccm*	„ „	+ 1 *ccm* „ „

Alle fünf Röhrchen kommen zur Inaktivierung des Serums für $^1/_2$ Stunde ins Wasserbad bei 58° C. Dann setzt man zu

Röhrchen 1—4: je 1 *ccm* Komplement + 1 *ccm* Extrakt,
„ 5: 1 *ccm* „ + 1 *ccm* physiologische Kochsalzlösung.

Alle fünf Röhrchen kommen für 20 Minuten zur Bindung des Komplements in das Wasserbad von 38° C, werden nach Ablauf dieser Zeit mit je 2 *ccm* sensibilisierter Blutkörperchen aufgefüllt und nochmals für 20 Minuten in das gleiche Wasserbad gestellt.

Das Resultat der Abstufung kann verschieden sein:

1. In den Röhrchen 1 bis 4 ist Hemmung der Lysis — entweder komplett oder unvollständig — eingetreten, während im Röhrchen 5 die Blutkörperchen vollkommen gelöst sind; das betreffende Pferd ist rotzig, denn das Komplement ist durch das Rotzsystem gebunden.

2. In allen fünf Röhrchen ist Hemmung der Hämolyse eingetreten: es besteht Eigenhemmung, weil in der Kontrolle 5 das Serum allein, ohne Extrakt, die Lysis hemmt. Die Hemmung ist nicht spezifisch und das Resultat des Versuches ist diagnostisch meist nicht verwertbar.

3. Im Röhrchen 1, vielleicht auch in 2, besteht vollständige Hemmung der Lysis, während in 3, 4 und 5 Lysis besteht. In einem solchen Fall ist das betreffende Pferd meist rotzverdächtig, nur enthalten die kleinen Serummengen noch nicht soviel Rotzantikörper, daß es zu einer Bindung des Komplements kommen kann. (Paradoxe Hemmungen kommen seltener vor.)

Die Sera rotzkranker Menschen sind meist sehr reich an komplementbindenden Antikörpern. Bei den Untersuchungen von *Gildemeister* und *Jahn* genügten in allen Fällen 0·01 *ccm* Serum, um komplette Hemmung zu bewirken.

Präzipitationsreaktion.

Auch die **Präzipitationsreaktion** läßt sich für die Rotzdiagnose verwerten. Sie wird nach den Untersuchungen von *Pfeiler* und *Miessner* am zweckmäßigsten in der Form des *Ascoli*schen Schichtungsverfahrens angestellt. Das zu prüfende Serum wird unverdünnt in kleine Reagensröhrchen getan. Als Antigen dient das im Handel käufliche „Malleinum siccum Foth", das kurz vor dem Versuch in physiologischer Kochsalzlösung (0·025 *g* in 10 *ccm*) gelöst und dann vorsichtig überschichtet wird. Die Röhrchen bleiben dann etwa 2 Stunden lang im Thermostat bei 37° C. Nach Ablauf dieser Zeit wird das Resultat festgestellt. Bei positivem Ausfall der Reaktion ist an der Berührungsstelle der beiden Schichten ein trüber, etwa 1—1$^1/_2$ *mm* breiter Ring sichtbar. Das Verfahren hat sich in der Veterinärmedizin nach dem Urteil verschiedener Autoren durchaus bewährt, speziell beim akuten Rotz der Pferde, ist jedoch durch die Agglutinationsprobe und das Komplementbindungsverfahren verdrängt worden, weil diese eindeutigere Resultate geben. Es entstehen nicht selten bei der Präzipitation unspezifische Niederschläge, die zu Fehldiagnosen Veranlassung geben können.

Konglutinationsprobe.

Neuerdings wird auch die sogenannte Konglutinationsprobe mit Erfolg zur Rotzdiagnostik verwandt, die auf den Feststellungen von *Bordet, Streng* und *Gay* aufgebaut ist. Diese Autoren fanden, daß die Lösung roter Blutkörperchen in einer Mischung inaktiven Rinderserums und frischen Pferdeserums ausbleibt, wenn der Mischung ein aufeinander wirkendes Antigen-Antiserumgemenge zugefügt wird. Wird also ein

Rotzantikörper enthaltendes Serum mit Rotzbazillen zugesetzt, so bleibt die Hämolyse aus; die Blutkörperchen werden durch das Rinderserum zusammengeballt und sinken zu Boden. Enthält das zu prüfende rotzverdächtige Serum aber keine Rotzantikörper, so werden die Blutkörperchen aufgelöst. Auch die Konglutinationsprobe liefert gute, diagnostisch brauchbare Resultate, die allerdings mit Vorsicht und Einschränkung zu verwerten sind, weil auch gesunde Tiere mitunter positive Reaktion zeigen *(Lührs)*.

Das Dialysierverfahren von *Abderhalden*, die Probe auf anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Injektion von Rotzbazillen und die Flockungsreaktionen (nach Art der bei Syphilis ausgeführten) haben einwandfreie, an Zuverlässigkeit den bisher genannten Verfahren gleichkommende, praktisch brauchbare Resultate nicht ergeben.

Zusammenfassend läßt sich über den diagnostischen Wert der hier beschriebenen serologischen Verfahren und ihre Brauchbarkeit im Vergleich zu den allergischen Malleinreaktionen sagen, daß die Komplementbindungsmethode, abgesehen von den Frühstadien des Rotzes, in denen nur Agglutinine, aber noch nicht komplementbindende Antikörper vorhanden sind, das diagnostisch wertvollste serologische Verfahren ist. Nach den sehr großen, während des Weltkrieges in den Rotzuntersuchungsstellen des deutschen Heeres gesammelten Erfahrungen gibt die Komplementbindungsmethode nur in 1—2% Fehlresultate. Ein so geringer Prozentsatz spielt praktisch bei der für die Bekämpfung dieser Tierseuche so wichtigen Methode keine Rolle. Die Spezifizität des Verfahrens ist jedenfalls sehr groß, denn nach den Untersuchungen von *Fontaine, Lütje* und *Lührs* an Tausenden von Tieren reagiert das Blut der mit Brustseuche, Druse, Influenza, Petechialfieber, Parasiten, Räude, Eiterungen und anderen Infektionen behafteten Pferde stets negativ. Extrakte, die analog der Rotztestflüssigkeit aus anderen Bakterien hergestellt sind, reagieren bei Benutzung des Komplementverfahrens mit dem Serum rotzkranker Pferde negativ. Man muß aber bei den serologischen Prüfungen stets daran denken, daß bei Tieren positive Befunde unter Umständen auch die Folge vorausgegangener subkutaner Malleininjektionen sein können. Bei chronischem Rotz läßt die Agglutinationsprobe häufig im Stich, bei ihr sind negative Resultate daher nicht beweisend. Das gleiche gilt für die Präzipitationsmethode. In verdächtigen Fällen sind die serologischen Proben, auch die Konglutinationsprobe, zu wiederholen. Von den allergischen Verfahren ist das sicherste die subkutane Malleinprobe. Sie kann aber in der Praxis durch die ihr an Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit nahestehende Konjunktivalreaktion ergänzt und kontrolliert werden.

Bei der praktischen Verwendung der Verfahren geht man zweckmäßig so vor, daß zunächst bei sämtlichen Pferden eines rotzdurchseuchten oder rotzverdächtigen Bestandes die Konjunktivalprobe angestellt wird. Alle positiv reagierenden Pferde werden abgesondert, bei den negativ reagierenden wird die Prüfung wiederholt und gleichzeitig Blut zur Anstellung der serologischen Proben entnommen und an die zuständige Blutuntersuchungsstelle eingesandt. Bei den Tieren, bei denen trotz des klinischen Verdachtes alle Reaktionen ein nega-

tives Resultat ergeben, wird die subkutane Malleinprobe angewandt. Die nicht reagierenden Tiere können als rotzfrei, die bei einer Probe positiv reagierenden aber als rotzinfiziert betrachtet werden.

Epidemiologie.

Der Rotz ist eine außerordentlich ansteckende Krankheit, die sich seuchenhaft unter den Einhufern ausbreitet. Die **Übertragung** der Seuche von den kranken auf die gesunden Tiere erfolgt hauptsächlich in den Stallungen, entweder durch direkten Kontakt der nebeneinander stehenden Tiere oder durch infizierte Gegenstände, z. B. Eimer, Krippen u. dgl. Auch bei den Tieren bilden häufig wohl kleinste Wunden oder Schrunden der Schleimhäute, speziell der Nasenschleimhaut, die Eintrittspforte der Erreger. Ob es einen primären Lungenrotz gibt, darüber gehen die Ansichten der Tierärzte noch auseinander. Im Tierversuch gelingt es jedenfalls, durch Inhalierenlassen verstäubter Kulturen einen tödlichen Lungenrotz hervorzurufen. Ebenso konnte *Nocard* durch infiziertes Futter Rotz auf Tiere übertragen. *Friedberger* und *Fröhner* nehmen an, daß der letztgenannte Infektionsweg in der Praxis der häufigste ist. Die Erreger werden dann vom Intestinaltraktus auf dem Lymphwege in die Lungen transportiert, die für ihre Ansiedlung in gleicher Weise, wie es bei der Tuberkulose der Fall ist, besonders disponiert sind. Am meisten infektiös sind zweifellos die akuten Rotzfälle, namentlich wenn starker Ausfluß aus der Nase und aus Eiterbeulen der Haut und der Trachea besteht. Aber für die Ausbreitung der Krankheit, besonders auch für die Übertragung auf den Menschen, sind die leicht oder chronisch verlaufenden Fälle am gefährlichsten, bei denen die Krankheit nicht als Rotz erkannt wird. Die Erfahrung zeigt, daß der Rotz aus infizierten Pferdebeständen, wenn nicht energische Maßregeln ergriffen werden, nicht leicht verschwindet. Sobald gesunde Pferde in Stallungen gebracht werden, in denen vor nicht langer Zeit rotzkranke Tiere gestanden haben, besteht stets die Gefahr, daß sie infiziert werden. So erhält sich jahraus jahrein diese für die Landwirtschaft und Pferdezucht wirtschaftlich so außerordentlich wichtige und gefährliche Pferdekrankheit. In den letzten Jahrzehnten hat sich dank der Möglichkeit, die Krankheit auf Grund der bakteriologischen Forschungsergebnisse besser zu bekämpfen, in Deutschland überall eine Abnahme des Rotzes bemerkbar gemacht.

Prophylaxe und Bekämpfung.

Die Vorbedingung für eine sytematische **Bekämpfung und Tilgung des Rotzes unter den Pferdebeständen** ist eine frühzeitige und sichere Erkennung der Krankheit. Da bei alleiniger Anwendung der klinischen Untersuchungsmethoden viele Fälle von Rotz unerkannt bleiben würden, sind stets die beschriebenen bakteriologischen und serologischen Untersuchungsverfahren und die Malleinproben (Konjunktivalreaktion und subkutane Probe) anzuwenden. Der Nachweis der Erreger selbst ist bei vielen Fällen von sogenanntem okkultem Rotz, der sich meist in der Lunge mit nur geringen lokalen Erscheinungen abspielt, sehr schwierig oder gelingt überhaupt nicht, namentlich dann, wenn kein Sekret nach außen entleert wird.

Der Rotz der Tiere unterliegt den Bestimmungen des **Reichs-Viehseuchengesetzes.** Für alle Rotzfälle und rotzverdächtigen Erkrankungen ist die Anzeigepflicht vorgeschrieben; außerdem wird, sobald der Rotz in einem Bestande festgestellt ist, dies öffentlich bekannt gemacht. Verdächtige Tiere sind streng zu isolieren und

durch den beamteten Tierarzt zu überwachen. Auf Vorschlag des letzteren werden unter Umständen auch Verbote von Viehmärkten und gemeinsamer Benutzung von Brunnen, Tränken, Schwemmen, Weiden usw. erlassen. Das Schlachten rotzkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere ist verboten.

Die Maßnahmen, die des weiteren getroffen werden, schließen sich im allgemeinen an das von *Nocard* zuerst empfohlene System der Rotzbekämpfung an. Alle mit manifestem Rotz behafteten Pferde werden sobald wie möglich getötet. Bei den krankheits- und ansteckungsverdächtigen Pferden wird zweimal, und zwar in Zwischenräumen von einer Woche, die Malleinprobe vorgenommen. Bei der zweiten Injektion wird oft noch Rotz nachgewiesen, wo die erste im Stich gelassen hatte. Zur Ergänzung der Malleinprobe werden die serologischen Verfahren herangezogen. Ansteckungsverdächtig sind alle Pferde, die mit rotzkranken Tieren in der gleichen Stallung standen oder sonst in letzter Zeit mit ihnen in Berührung kamen. Die Pferde, die auf Mallein und bei serologischer Prüfung negativ reagiert haben, werden von den übrigen getrennt gehalten, während alle Pferde, die reagierten, in einem besonderen Stalle abgesondert und dauernd beobachtet werden. Sobald ein Tier manifeste Symptome des Rotzes zeigt, wird es getötet. Nach einigen Wochen werden die Prüfungen bei allen isolierten Pferden wiederholt und die Überführung der gesund gebliebenen und negativ reagierenden Tiere zu den übrigen gesunden eingeleitet. Zur Ergänzung dieser Maßnahmen ist eine gründliche Desinfektion des Stalles, der Spreu, Krippen, Tränkeimer und Futtergefäße notwendig und mindestens in jedem Monat einmal zu wiederholen. Ebenso sind bei der Beseitigung der Kadaver rotzkranker Tiere besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Bei Befolgung der hier skizzierten Vorschriften gelingt es in den meisten Fällen ohne große Opfer an wertvollem Pferdematerial, eine Tilgung des Rotzes unter den befallenen Beständen herbeizuführen.

Die **Verhütung und Bekämpfung der Rotzkrankheit beim Menschen** wird zum Teil durch die veterinärpolizeilichen Maßnahmen mitbewirkt. Je weniger Rotz bei Pferden vorkommt, desto seltener wird auch die Gelegenheit für den Menschen, sich mit Rotz zu infizieren. In der Zeit vor der Entdeckung des Rotzbazillus, als die Grundlagen für die exakte bakteriologische Diagnostik fehlten, waren Übertragungen von rotzkranken Pferden auf den Menschen häufig und auch deshalb der Rotz der Pferde noch mehr gefürchtet als heute. Unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen kann der Rotz auch unter den Menschen durch Übertragung von Kranken auf Gesunde in größerer Verbreitung auftreten. Über eine solche massenhafte Ausbreitung ist z. B. von *Dávalos* in Habana berichtet worden. Überall aber, wo gegen den Rotz der Tiere energisch eingeschritten wird, kommen Erkrankungen beim Menschen selten vor. In Preußen wurden z. B. in den Jahren 1905 bis 1919 im ganzen nur 10 Erkrankungsfälle gemeldet, von denen 5 tödlich endeten.

Wegen der großen Ansteckungsfähigkeit der Krankheit ist auf Grund der Bestimmungen des Seuchengesetzes Anzeigepficht für jeden Rotz- und rotzverdächtigen Krankheitsfall vorgesehen. Die Kranken werden abgesondert, ihre Umgebung beobachtet. Eine gründliche Desinfektion der Sekrete des Kranken während des Verlaufes der Krankheit und am Ende der letzteren die Desinfektion aller Gebrauchsgegenstände und der ganzen Wohnung ist unerläßlich. Alle, die mit der Pflege von rotzkranken Pferden und Menschen zu tun haben, also besonders Ärzte, Tierärzte, Krankenpfleger, müssen sich der Gefahren ihres Berufes gerade bei dieser Krankheit besonders bewußt sein. Auch in Laboratorien, in denen mit Rotz gearbeitet wird, sind bereits eine ganze Anzahl beklagenswerter Infektionen vorgekommen, namentlich bei Tierversuchen oder wenn Kulturmaterial durch zerbrochene Kulturgefäße in Wunden gelangte. Ebenso ist beim Zentrifugieren von lebenden

Rotzbazillen größte Vorsicht geboten. Es bestehen infolgedessen besondere Vorschriften für das Arbeiten und den Verkehr mit den Rotzerregern, die nicht peinlich genug innegehalten werden können.

Immunität.

Die **Immunität** gegen Rotz ist ein Problem, das noch durch weitere Studien gelöst werden muß. Natürliche Unempfänglichkeit besitzen die früher (S. 689) aufgeführten Tierarten, bei denen Rotzinfektion weder spontan beobachtet, noch experimentell erzielt wird. Zwischen diesen ganz unempfänglichen und den hochempfänglichen Tierarten und den Menschen gibt es verschiedene Übergänge, die auch bereits erwähnt sind. Ob durch das Überstehen der Krankheit in jedem Falle eine Immunität erworben wird und wie lange dieser Schutz gegen Neuinfektionen wirksam ist, ist eine noch strittige Frage. Man kann annehmen, daß die leichten Formen von Rotz bei Pferden, Eseln und auch beim Menschen auf eine geringere Empfänglichkeit der betreffenden Individuen für die Rotzinfektion zurückzuführen sind, und daß durch die Wirkungen der Erreger während der Krankheit diese schon vorhandene relative Immunität gesteigert wird. Durch die Toxine des Rotzbazillus (z. B. das Mallein) oder durch abgetötete Bakterienleiber läßt sich dagegen selbst bei langer Vorbehandlung und Verwendung hoher Dosen eine Immunität gegen die lebenden Infektionserreger nicht erzielen. Es ist bis jetzt auch noch nicht gelungen, mit dem Serum von Tieren, die Rotz überstanden haben oder mit spezifischen Rotzpräparaten behandelt wurden, anderen Tieren Schutz gegen nachfolgende Infektion zu verleihen. Dagegen treten, wie schon erwähnt, komplementbindende Stoffe, Agglutinine und Präzipitine bei rotzkranken und mit Rotzbazillen oder deren Derivaten subkutan oder intravenös vorbehandelten Tieren auf.

Daß die Darstellung eines abgeschwächten Rotzvirus, das als Vakzin dienen könnte, bis jetzt noch nicht gelungen ist, wurde bereits erwähnt. Dagegen soll ein nach den Angaben von *Levy, Blumenthal* und *Marxer* aus abgetöteten Rotzkulturen hergestellter und als „Farase“ bezeichneter Impfstoff zur Immunisierung von Tieren geeignet sein. Er wird durch Schütteln der Rotzbazillen in einer Konzentration von 1 *g* Kultur auf 40 *ccm* Harnstofflösung während 17 Stunden bei Körperwärme gewonnen, dann im Vakuum bei niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft und zu Pulver verrieben. Ebenso läßt sich durch Schütteln mit 80proz. Glyzerin ein brauchbarer Impfstoff gewinnen. Als erste Injektion werden subkutan 100 *mg* Bazillen gegeben, etwa 3 Wochen später 200—250 *mg*. Die Dauer des Impfschutzes soll mindestens 1 Jahr betragen.

Daß sich mit Vakzinen — am besten Autovakzinen —, die nach Art der Farase hergestellt sind, auch beim chronischen Rotz des Menschen günstige therapeutische Erfolge erzielen lassen, haben *Zieler* und *O. Fischer* mitgeteilt.

Chemotherapeutische Versuche.

Die von verschiedenen Seiten durchgeführten chemotherapeutischen Versuche an rotzkranken Pferden haben bisher ein negatives Resultat gehabt. Weder Arsenobenzolderivate, unter diesen auch die Metallsalvarsane, noch Quecksilberverbindungen, Jodpräpate, Kupferverbindungen, Chinin und dessen Derivate oder Farbstoffe haben selbst

bei Anwendung sehr großer Dosen oder in Kombination mit Mallein oder sog. protoplasmaaktivierenden Körpern, z. B. Albumosen, keinerlei Heilwirkung oder günstige Beeinflussung des Rotzes hervorgebracht. Auch eine nach Art der Tuberkulinbehandlung angewandte Malleintherapie hat ebensowenig wie die Serumtherapie Erfolge zu verzeichnen.

Literatur.

Löffler, Die Ätiologie der Rotzkrankheit. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 1, 1886.
Wladimiroff, Rotz. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 4, 1913.
Löffler und *Schütz,* Deutsche med. Wochenschr., 1882.
Nocard und *Leclainche,* Les maladies microbiennes des animaux. 2e édition. Paris 1898.
Macfadyen, Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Journ. of compar. pathol. etc., 1896.
Kitt, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 2. — Fortschr. d. Med., 1889. — Wochenschr. f. Tierheilkunde, 1901.
Wladimiroff, Sur le phénomène d'agglutination dans la morve. Recueil de méd. vétér. 1897. — St. Petersburger med. Wochenschr., 1898.
Baumgarten, Zur Frage der Sporenbildung bei Rotzbazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 3, 1888.
Conradi, Die Hyphomyzetennatur der Rotzbazillen. Z. f. Hygiene., Bd. 53, 1900.
Straus, Revue vétérinaire, 1889 und Archives de médec. expérim., T. 1, 1889.
Preusse, Versuche mit Rotzlymphe. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1891.
Kalning, Zur Diagnose des Rotzes. Archiv für Veterinärwissenschaft (russisch), 1891.
Babes, Zur Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 39.
Schütz, Zur Lehre vom Rotz. Archiv f. Tierheilk., Bd. 24, 1898.
Jensen, Über die Serumagglutination etc. Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1901. — Berliner tierärztl. Wochenschr., 1901.
Leclainche, Etudes sur le malléine. Rev. vétér., 1892.
Macfadyen and *Hunting,* Mallein as an diagnostic means in glanders. Journ. of Pathol., vol. 6, 1893.
Montague Heanley, Lancet, 1894.
Hellmann, Diagnose des Rotzes mittelst Injektionen von Rotzbazillenextrakt. Bote für öffentl. Veterinärwissenschaft (russisch), 1891.
Dálaros, Der Rotz in Habana. Crónica méd. quir. de la Habana, 1893. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
Baer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 9.
Hutyra und *Marek,* Spez. Pathol. u. Therapie d. Haustiere. 4. Aufl., 1913.
Schern, Technik der veterinären Serodiagnostik. Berlin, R. Schoetz, 1915.
Fontaine und *Lütje,* Beiträge zur Spezifizitätsfrage der Komplementbindungsmethode bei der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Veterinärkunde, 1919.
Eberbeck, Ebenda, 1916, 1918 und 1920.
Jochmann, Lehrbuch d. Infektionskrankh., Berlin 1914.
Gildemeister und *Jahn,* Beitrag zur Rotzdiagnose beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr., 1915.
Fischer O., Erfolgreiche Behandlung eines Falles von chronischem Nasenrotz mittels Autovakzine. Deutsche med. Wochenschr., 1920.
Bauer, Zur Kenntnis des chronischen Rotzes. Wiener klin. Wochenschr., 1919.
Marxer, Die Immunisierung gegen Malleus. *Weichardts* Ergebn., Bd. 4, 1920.
Giese, Die Diagnose und Bekämpfung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Malleinisierung und der Bluntuntersuchung. Arb. a. d. Reichs-Gesundh.-Amt, Bd. 52, 1920.
v. Brunn, Über die Ursachen und die Häufigkeit des Vorkommens des Rotzes beim Menschen sowie die Maßregeln zur Verhütung der Rotzübertragungen. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 58, 1919.
Lührs, Rotz. Referat auf der 8. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt., 85. Bd., 1921.

41. VORLESUNG.

Tuberkulose.

Geschichtliches.

Die Tuberkulose ist bereits in den Überlieferungen aus der vorchristlichen Epoche der medizinischen Wissenschaft in ihren Erscheinungen so zutreffend geschildert, daß wir an ihrem Vorkommen in den ältesten Zeiten nicht zweifeln können. Eine interessante Bestätigung hat diese Auffassung durch die von *Ruffer* u. a. ausgeführten Untersuchungen an ägyptischen Mumien erfahren. In den Skeletteilen, namentlich an der Wirbelsäule, aber auch an den Weichteilen, z. B. den Psoasmuskeln, konnten mehrfach Veränderungen festgestellt werden, die ätiologisch auf Tuberkulose zurückgeführt werden müssen.

Als Entstehungsursache werden in den ältesten Berichten Erkältungen, Unterdrückung der Körpersekrete und Blutungen angegeben. Aber auch die Annahme, daß die Tuberkulose eine kontagiöse Krankheit sei, ist schon sehr alt; wir finden bereits in den pseudoaristotelischen „Problemen“ die Angabe, daß die Ansteckung von Person zu Person durch die Luft erfolge. In den ersten Jahrhunderten nach Christus und im Mittelalter wurden die Kenntnisse über das Wesen der Tuberkulose nur wenig oder gar nicht gefördert. Der Gedanke der Übertragbarkeit hielt sich aber trotz mannigfacher Anfeindungen unter den einsichtigeren Ärzten stets lebendig. Die anatomischen Veränderungen wurden zuerst gegen Mitte des 17. Jahrhunderts sorgfältiger studiert, namentlich von *Sylvius*, der die Tuberkel als spezifische Krankheitsprodukte erkannte. Im 18. Jahrhundert erwarb sich *Laënnec* um die weitere Erforschung der Tuberkulose große Verdienste; er vertrat zuerst die Einheit des Tuberkulosebegriffes und lehrte die Abtrennung der Phthisis von anderen Lungenkrankheiten. *Laënnec* erklärte auch als erster die als „Skrofulose“ bezeichnete Affektion der Drüsen für einen tuberkulösen Prozeß. Weiterhin bestimmten *Virchows* Anschauungen die weitere Entwicklung der Lehre von der Tuberkulose. *Virchow* wollte die käsige Pneumonie von der Lungentuberkulose scharf getrennt wissen und sprach den Produkten des Tuberkels jede spezifische Bedeutung ab.

Experimentell wurde der Frage der Infektiosität zuerst von *Klencke* (1843) nähergetreten, der Kaninchen tuberkulöses Material in die Ohrvene spritzte und die Tiere an ausgedehnter Tuberkulose erkranken sah. *Villemin* (1865) verfolgte diese Studien weiter und begründete durch größere Versuchsreihen die Auffassung, daß die Tuberkulose eine übertragbare Krankheit sei. Er untersuchte auch die einzelnen Infektionsarten genauer und kam, da er bei Tieren durch Einatmenlassen von verstäubtem Auswurf der Kranken Lungentuberkulose hervorrufen konnte, zu der Annahme, daß die Phthise durch Einatmen des Kontagiums zustande käme. Weitere wichtige Studien über die Tuberkuloseübertragung wurden dann von *Cohnheim* und *Salomonsen* ausgeführt, die nach Verimpfung tuberkulösen Materials in die vordere Augenkammer des Kaninchens unmittelbar an der Impfstelle die typischen Krankheitsprodukte, die Tuberkel, auftreten sahen.

Aber trotz der Ergebnisse aller dieser Versuche wurde die menschliche Tuberkulose nicht ohne weiteres allgemein von den Ärzten als Infektionskrankheit anerkannt. Man legte vielmehr den Hauptwert auf die ererbte Disposition, die in einer für Entzündungsvorgänge besonders empfänglichen Konstitutionsanomalie bestehen sollte. Ja, manche Ärzte wollten, weil sie die Tuberkulose vorwiegend in bestimmten Familien auftreten sahen, nur eine erbliche Übertragung dieser Krankheit aner-

kennen. Die „Skrofulose“ spielte hier ihre der weiteren Aufklärung der Tuberkuloseätiologie so lange verderbliche Rolle. Die verschiedenartigsten Krankheitsformen, bei denen die als Tuberkel bezeichneten Gebilde gefunden wurden, ließen a priori eine Einheitlichkeit aller dieser Erkrankungen unwahrscheinlich erscheinen. Namentlich konnten sich auch die Anhänger der Lehre von der infektiösen Natur der Tuberkulose das Vorkommen der Tuberkelknötchen in Abszeßhöhlen, schwammigem Gewebe, bei Entzündungen des Brust- und Bauchfells usw. nicht als zur Tuberkulose gehörig vorstellen.

In alle diese dunklen Fragen wurde plötzlich helles Licht geworfen, als *Robert Koch* im Jahre 1882 den Tuberkelbazillus entdeckte. Dieser Mikroorganismus wurde von ihm bei allen Krankheitszuständen gefunden, bei denen Tuberkelbildung beobachtet wird, und es war somit erwiesen, daß sie alle der gleichen Infektion zugehörten. Es muß als ein unvergänglicher Ruhmestitel dieses Forschers angesehen werden, daß es ihm in zielbewußter Arbeit gelang, mittelst neu erfundener Färbungs- und Züchtungsverfahren in den Tuberkelbazillen die lange gesuchten Erreger der Tuberkulose nachzuweisen. Namentlich die Züchtung der Tuberkelbazillen machte *Koch* zunächst große Schwierigkeiten, weil auf den bis dahin üblichen Nährböden ein Wachstum nicht erfolgte. Schließlich gelang die Kultur auf Blutserum. Nunmehr konnte durch die Übertragung der Reinkulturen des *Koch*schen Bazillus auf Tiere auch der noch ausstehende Endbeweis für dessen ätiologische Bedeutung erbracht werden. Die Arbeit, in der *Koch* diese Forschungsresultate niederlegte, gehört zu den klassischen Werken und leitet zusammen mit den ersten grundlegenden Veröffentlichungen *Koch*s über Milzbrand, die Züchtungsverfahren der Mikroorganismen und die Wundinfektionskrankheiten eine neue Ära der Medizin ein.

Vorkommen der Tuberkulose bei Mensch, bei Tier.

Die Tuberkulose ist nicht nur beim Menschen eine weitverbreitete Krankheit, sondern kommt auch bei vielen Tierarten vor. Namentlich die Tuberkulose des Rindes, die auch Perlsucht genannt wird, ist fast über die ganze Erde verbreitet; seltener und praktisch weniger wichtig ist die spontane Tuberkulose der Schweine, Pferde, Ziegen, Schafe, Hunde und Katzen. Für wissenschaftliche Studien und diagnostische Untersuchungen wird die Empfänglichkeit der Affen, Kaninchen und Meerschweinchen für Tuberkulose viel benützt. Das experimentell außerordentlich sicher zu infizierende Meerschweinchen ist das bevorzugte Tuberkulose-Versuchstier geworden. Auch unter dem Geflügel, namentlich den Hühnern, kommen nicht selten tuberkulöse Erkrankungen zur Beobachtung. Alle diese Infektionen werden durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen. Wir wollen später (S. 714) auf die Eigentümlichkeiten der Tiertuberkulose eingehen und dann auch die besonderen Merkmale besprechen, welche die Erreger der Rinder- und der Geflügeltuberkulose in kultureller Beziehung und durch ihre Tierpathogenität gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus, dem sie sonst morphologisch und biologisch sehr ähnlich sind, bieten. Zunächst sei der letztere in seinen morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften beschrieben.

Der Tuberkelbazillus.
Morphologie.

Der **Tuberkelbazillus** ist ein unbewegliches, dünnes, schlankes Stäbchen, das 1·3—3·5 μ lang und 0·3—0·5 μ breit ist. Die Ecken erscheinen leicht abgerundet. Die Form des Stäbchens ist meist gerade, oft auch leicht gekrümmt oder abgeknickt. Es liegt meist einzeln, mitunter aber auch zu kleinen Häufchen vereinigt. Wenn Präparate aus älteren Kulturen oder aus dem Sputum von Lungenkavernen angefertigt werden, sieht man bei vielen Exemplaren nicht das ganze Stäbchen gleichmäßig gefärbt, sondern mehrere farblose Stellen im Innern des Bazillus, der infolgedessen wie eine Perlschnur oder wie aus einzelnen Körnchen zusammengesetzt aussieht. Offenbar handelt es sich hier um

eine Retraktion der färbbaren Substanz an bestimmten Teilen der Bazillen, die als Degenerationserscheinung aufzufassen ist. Andere Gebilde sind die 2—3 meist an den Enden der Bazillen gelegenen, im ungefärbten Präparat stark lichtbrechenden Körnchen, die ebenfalls am häufigsten in Präparaten aus Kavernensputum anzutreffen sind. Sie färben sich viel intensiver als die übrigen Teile des Bazillus und geben die Farbe bei Einwirkung von Säuren nur sehr langsam wieder ab. Man könnte geneigt sein, diese Gebilde als Sporen aufzufassen, doch kommt den Bakterien, die sie in größerer Zahl enthalten, keineswegs eine größere Resistenz zu als gewöhnlichen Tuberkelbazillen, und das spricht nach unseren bisherigen Kenntnissen über die Dauerformen der Bakterien gegen ihre Sporennatur. Der Tuberkelbazillus ist von einer wachsartigen Hüllmembran umgeben, der wahrscheinlich die große Resistenz des Bakteriums, namentlich gegen Austrocknung, zuzuschreiben ist.

Die Tuberkelbazillen weisen jedoch nicht immer die oben beschriebene Form auf, sie gehören vielmehr zu den Mikroorganismen, die in morphologischer Hinsicht eine auffallende Variabilität zeigen. In älteren Kulturen trifft man vielfach längere oder dickere Formen, als sie dem gewöhnlichen Typus entsprechen. Manche Exemplare erscheinen als lange, mitunter gablig geteilte oder auch mehrfach verästelte Fäden. Auch knospenartige Anschwellungen an den Teilungsstellen kommen zur Beobachtung. Man hat den Tuberkelbazillus auf Grund dieser Wuchsformen zu den Streptotricheen rechnen wollen und wurde in dieser Ansicht noch dadurch bestärkt, daß *Babes* und *Levaditi* durch subdural oder in die Blutbahn injizierte Tuberkelbazillen bei Kaninchen eine strahlenpilzähnliche Wucherung entstehen sahen. Jedenfalls steht der Tuberkelbazillus dem Aktinomycespilz (S. 676) im System sehr nahe.

Färbbarkeit.

Der Tuberkelbazillus nimmt die Anilinfarbstoffe viel langsamer auf als andere Bakterienarten. Man muß sehr intensiv färben, indem man entweder die Farblösung konzentrierter, als sonst üblich, anwendet und erhitzt, oder indem man sie lange Zeit einwirken läßt. Die Färbung der Tuberkelbazillen wird erleichtert, wenn man der Farblösung beizende Substanzen, Karbolsäure, Anilin, Kalilauge usw., zusetzt. Wenn aber der Farbstoff von der Leibessubstanz der Tuberkelbazillen aufgenommen ist, wird er nur sehr schwer wieder abgegeben. Auf dieser Erfahrung sind die besonderen Färbemethoden aufgebaut, die allgemein zur Darstellung der Tuberkelbazillen gebräuchlich sind. Sie bestehen darin, daß alle Bestandteile der Präparate mit Ausnahme der Tuberkelbazillen die ursprüngliche Farbe bei Anwendung von Säuren oder Alkohol wieder abgeben und bei Nachfärbung mit stark verdünnten wässerigen Anilinfarben die Kontrastfarbe annehmen. Infolgedessen sind die „säurefesten“ bzw. „alkoholfesten“ Tuberkelbazillen, welche die ursprüngliche Färbung behalten, leicht auffindbar.

Früher wandte man allgemein *Ehrlich*s Verfahren an, der mit stets frisch bereitetem Anilinwasser-Fuchsin oder Anilinwasser-Gentianaviolett 12—24 Stunden lang färbte. Bei Anwendung des letztgenannten Farbstoffes dient als Kontrastfarbe Vesuvin: die Bazillen erscheinen blau auf braunem Grunde.

Das jetzt in der Praxis gebräuchlichste Verfahren zur Darstellung der Tuberkelbazillen ist das von *Ziehl* und *Neelsen* angegebene. Man färbt die Präparate mit verdünntem Karbolfuchsin, das man über der Flamme bis zur Dampfentwicklung erhitzt, entfärbt einige Sekunden in 30proz. Salpetersäure oder 5proz. Schwefelsäure,

bis der Ausstrich fast farblos aussieht, spült dann in 60proz. Alkohol, darauf in Wasser ab und färbt nunmehr mit 1proz. wässeriger Methylenblaulösung nach, bis das Präparat mattblau gefärbt erscheint. Nach *Fraenkel* und *Gabbet* kann man Entfärbung und Gegenfärbung auch zu einem Akt vereinigen, indem man nach der Fuchsinfärbung für 2—4 Minuten, je nach der Dicke der Schicht, eine der folgenden Lösungen anwendet: Schwefelsäure 10·0, Aqua dest. 30·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung, oder: Alkohol 30·0, Aqua dest. 50·0, Salpetersäure 20·0, Methylenblaupulver bis zur Sättigung.

Einfacher als das *Ziehl-Neelsen*sche Verfahren und für den Praktiker völlig ausreichend ist die *Weichselbaum*sche Färbung, bei der nach Vorfärbung mit heißem Karbolfuchsin Entfärbung und Gegenfärbung gleichzeitig durch konzentrierte alkoholische Methylenblaulösung vorgenommen wird, und zwar so lange, bis für das freie Auge die rote Farbe vom Ausstrich verschwunden ist. Dieses Verfahren hat außer seiner Einfachheit noch den Vorzug, daß im Gegensatz zu den stets leuchtend rot gefärbten Tuberkelbazillen die saprophytischen säurefesten Bazillen, die in der Regel weniger alkoholfest sind, blaßrosa oder violett erscheinen.

Neuerdings hat *Konrich* als Differenzierungsmittel frisch bereitete 10proz. Natriumsulfitlösung empfohlen. Dieses Verfahren bietet einen entschiedenen Vorteil vor den bisherigen Methoden dadurch, daß echte Tuberkelbazillen selbst bei 24stündiger Einwirkung der Lösung nicht entfärbt werden, während alle anderen mit Karbolfuchsin tingierten Bakterien und auch Gewebsbestandteile rasch entfärbt werden und daher bei der Gegenfärbung mit wässriger Methylenblau- oder Malachitgrünlösung die Kontrastfarbe aufnehmen. Selbst bei der Färbung dicker Sputumausstriche, die eine längere Differenzierung erfordern, besteht also keine Gefahr der Entfärbung der Tuberkelbazillen. Neben seiner Brauchbarkeit für diagnostische Zwecke hat aber das Verfahren, wie die Versuche von *Schloßberger* zeigten, auch einen gewissen Wert für die Differenzierung der echten Warmblüter-Tuberkelbazillen von den übrigen Vertretern der säurefesten Bakteriengruppe. Es gelingt nämlich, die echten Tuberkelbazillen in Anbetracht ihrer großen Resistenz gegenüber der entfärbenden Wirkung der Natriumsulfitlösung von den saprophytischen säurefesten Arten sowie den Kaltblütertuberkelbazillen und auch den von *Friedmann* aus Schildkröten gezüchteten säurefesten Bakterien, die alle durch dieses Differenzierungsmittel spätestens nach $^1/_2$—2 Stunden des roten Farbstoffes beraubt werden, abzugrenzen. Die Säuredifferenzierung läßt zwar bei den verschiedenen Stämmen auch gewisse Unterschiede hinsichtlich ihrer Entfärbbarkeit erkennen, doch ist eine scharfe Unterscheidung der warmblüterpathogenen Tuberkelbazillen von den übrigen Angehörigen der säurefesten Gruppe wegen des Bestehens von sogenannten Übergangsstämmen (z. B. Stamm Arloing) vielfach mit dieser Methode nicht möglich.

Gasis hat festgestellt, daß sich die Tuberkelbazillen von den ihnen nahestehenden Bakterien auch dadurch unterscheiden lassen, daß sie einen sauren Anilinfarbstoff bei nachfolgender Behandlung mit Alkali festhalten. Zum Nachweis der Alkalifestigkeit hat er folgendes Färbeverfahren angegeben: 5 *ccm* einer 1proz. Eosinlösung [1·0 *g* krist. Eosin, 5 *ccm* Alc. abs., 95 *ccm* Aq. dest.] läßt man mit einem linsengroßen Stück Quecksilberchlorids in einem Reagenzglase langsam unter Umschütteln kochen, bis sich das Quecksilberchlorid völlig gelöst hat. Der Farbstoff erhält dabei einen helleren Farbton und setzt sich in Schwebefällung. Mit dieser heißen Farblösung werden die Präparate 1—2 Minuten lang gefärbt. Danach Abspülen mit Wasser und Behandlung mit einer Mischung von 0·5 *g* Natriumhydrat + 1·0 *g* Kaliumjodid + 100 *ccm* 50proz. Alkohol so lange, bis die rote Farbe verschwindet und eine weißgrüne Farbe auftritt. Abspülen in absolutem Alkohol, dann in Wasser, Kontrastfärbung mit Methylenblau [1·0 *g* krist. Methylenblau, 10 *ccm* Alc. abs., 0·5 *ccm* Salzsäure, 90 *ccm* Aq. dest.] 2—3 Sekunden lang. Danach gründliche Wasserspülung, Trocknung und Einbettung.

Muchsche Granula.

Much hat darauf hingewiesen, daß in Fällen von Tuberkulose, bei denen säurefeste Bazillen nicht gefunden werden, durch Gram-Färbung, die über 24—28 Stunden ausgedehnt wird, regelmäßig feinste Körnchen von verschiedener Größe, teils diffus zerstreut, teils in Häufchen zusammenliegend oder zu einer feinen Stäbchenform angeordnet, in mehr oder weniger großer Zahl aufgefunden werden können. Er hält diese **Granula** (Taf. 51, *Fig. 1 u. 2*) für eine Entwicklungsform der Tuberkelbazillen und will experimentell den Übergang typischer Bazillen in

diese Granula und dann wieder den Übergang in säurefeste Stäbchen festgestellt haben. Solche Gram-positiven, nicht säurefesten Granula sind außer von *Much* auch von *Wirths, Schottmüller, Geipel, Liebermeister, Trunk, Gasis* u. a. neben säurefesten Stäbchen oder allein in Perlsuchtherden und bei vielen Formen der menschlichen Tuberkulose gefunden worden, namentlich in Tuberkuloseherden der Knochen und Gelenke, in Lupusgewebe, Eiter von kalten Abszessen und tuberkulösen Drüsen, ebenso in dem nach Anwendung von Antiformin gewonnenen Sediment solcher Krankheitsprodukte. Auch im Sputum werden sie neben säurefesten Bazillen häufig angetroffen.

Die *Much*sche Modifikation der *Gram*-Färbung für die Darstellung dieser Granula ist folgende: 10 *ccm* einer gesättigten alkoholischen Lösung von Methylviolett B. N. (Grübler) werden mit 90 *ccm* 2proz. Phenollösung gemischt und filtriert. Vor dem Gebrauch muß die Farblösung jedesmal frisch hergestellt und filtriert werden. Sie muß dunkelviolett aussehen, sonst ist sie unbrauchbar. In der Farblösung wird das Präparat 24 oder 48 Stunden lang bei Zimmertemperatur gehalten. Man kann die Färbung aber auch beschleunigen, indem man das Präparat über der Flamme bis zum Aufkochen erhitzt und dann die gleiche Prozedur noch 3mal wiederholt, wobei jedesmal der Farbstoff erneuert wird. Ohne vorherige Wasserspülung kommt das Präparat dann für 5—10 Minuten in Jodjodkalilösung [1·0 *g* Jod, 2·0 *g* Jodkalium, Aq. dest. ad 300·0]. Dann Wasserspülung, 5proz. Salpetersäure 1 Minute lang, 3proz. Salzsäure 10 Sekunden lang, Azetonalkohol ($\overline{aa}$) bis zur Entfärbung. Danach wiederum Wasserspülung, Kontrastfärbung mit wässeriger Safraninlösung. Auf völliges Freisein von Farbstoffniederschlägen ist sorgfältig zu achten.

Sollen die Granula und die säurefesten Stäbchen gleichzeitig zur Darstellung gebracht werden, so empfiehlt sich nach *Trunk* folgende Behandlung der Präparate: Färben 2 Minuten lang unter Erhitzen bis zur Dampfbildung (oder 24—48 Stunden lang bei 37°) mit einer frisch bereiteten und filtrierten Mischung von 3 Teilen Karbolfuchsin und 1 Teil Methylviolettlösung (1 *ccm* gesättigte alkoholische Lösung auf 100 *ccm* 2proz. Karbolwasser); Beizen 5—10 Minuten lang mit Jodjodkaliumlösung (1 : 2 : 300); Entfärben 1 Minute lang mit 5proz. Salpetersäure; Abspülen mit Azetonalkohol und dann mit Wasser; eventuell Nachfärben mit Vesuvin oder Safranin. — Empfehlenswert ist auch das von *Hermann* angegebene Verfahren, bei dem die Präparate in einer frisch bereiteten und filtrierten Mischung von 3 Teilen 1proz. Ammoniumkarbonatlösung und 1 Teil 3proz. Kristallviolett (in 96proz. Alkohol gelöst) erhitzt, einige Sekunden in 10proz. Salpetersäure und dann in 96proz. Alkokol entfärbt werden. Eine Nachfärbung ist unnötig, kann aber mit dünner Vesuvinlösung vorgenommen werden.

Daß die *Much*schen Granula eine besondere Form des Tuberkelbazillus darstellen, ist durch nichts bewiesen. Wahrscheinlich sind sie identisch oder gleichen Ursprungs mit den granulären Formen, die schon früher beschrieben wurden („Splitter“ *C. Spengler*s, Kokkothrix *Unna*s usw.) und stellen Zerfallsprodukte der Bazillen dar, die sich nach Verlust ihrer säurefesten Membran nicht mehr homogen färben und deshalb gekörnt erscheinen *(Rosenblatt)*. Auch *Bergel* nimmt an, daß die *Much*sche Granula Tuberkelbazillen sind, die unter der Wirkung fettspaltender, aus den Lymphozyten stammender Fermente ihre Wachshülle und damit ihre Säurefestigkeit verloren haben. Jedenfalls ist es nicht angängig, auf Grund von Präparaten, die nur *Much*sche Granula enthalten, die Diagnose auf Tuberkulose zu stellen. Auch wenn das Antiforminverfahren (S. 737) herangezogen wurde, dem die Granula ebenso widerstehen sollen wie die typischen Tuberkelbazillen, können vereinzelte Kokken, die gelegentlich in den Gemischen lange erhalten bleiben, und Zellzerfallsprodukte zu Trugschlüssen führen. Für diagnostische Zwecke ist die *Ziehl*sche oder *Konrich*sche Methode allen anderen bisher angegebenen Verfahren überlegen.

Nachweis in Schnitten.

Für den Nachweis von Tuberkelbazillen in Schnitten eignet sich folgende Methode: Die Schnitte der am zweckmäßigsten mit Sublimatessigsäure fixierten und in Zelloidin eingebetteten Organe werden für etwa 12 Stunden in Anilinwasser-Fuchsin, darauf für 10 Sekunden in 30proz. Salpetersäure verbracht und in 60proz. Alkohol so lange gespült, bis sie nur noch mattrosa gefärbt erscheinen. Dann werden sie mit *Löffler*schem Methylenblau (1 : 3 mit Wasser verdünnt) 5 Minuten nachgefärbt und kurz in $^1/_2$proz. Essigsäure differenziert. Darauf Alcohol absol., Xylol, Kanadabalsam.

Wenn man auf die genauere Darstellung der Gewebsstruktur verzichten will, erzielt man besonders übersichtliche Bilder nach einem von *Unna* empfohlenen Verfahren: Die Schnitte werden für 6—8 Stunden in Karbolfuchsin gefärbt und darauf in 25proz. Schwefelsäure und 80proz. Alkohol entfärbt. Dann bringt man sie für 5 Minuten in eine 33proz. Tanninlösung, der so viel Orange zugefügt ist, als sich löst. Nach gründlicher Spülung in leicht angesäuertem destilliertem Wasser werden die Schnitte in 80proz., darauf in absoluten Alkohol übertragen, mit Xylol aufgehellt und schließlich in Kanadabalsam eingelegt.

Sehr gute Präparate erhält man, wenn man die Schnitte mit Karbolfuchsin vorfärbt und nach *Konrich* mit 10proz. Natriumsulfitlösung etwa 5 Minuten bis 1 Stunde — je nach der Dicke des Schnitts — differenziert. Das Verfahren ist wegen des Wegfalls der Säure- und Alkoholeinwirkung bedeutend schonender als die früher üblichen Methoden; das Gewebe ist in den nach *Konrich* behandelten Organschnitten meist sehr gut erhalten. Die Tuberkelbazillen geben selbst nach lange dauernder Differenzierung ihre rote Farbe nicht ab. Zur Nachfärbung ist stark verdünnte wässerige Malachitgrünlösung besonders empfehlenswert.

Kulturelles Verhalten.

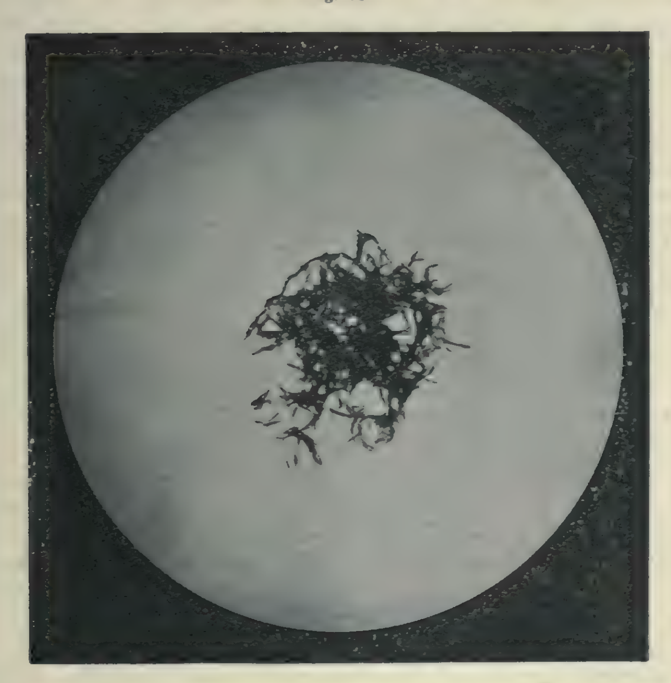
Die **Kultivierung** des Tuberkelbazillus gelingt nicht so leicht, wie die der meisten anderen pathogenen Mikroorganismen. Er vermehrt sich nur bei Temperaturen, die zwischen 30 und 44° C liegen. Das Temperaturoptimum liegt bei 36° C. Der Tuberkelbazillus ist ein strenger Aërobier, bei Sauerstoffabschluß vermehrt er sich nicht.

Als das geeignetste Nährsubstrat bezeichnete *R. Koch* zunächst das erstarrte Blutserum. Das Wachstum des Bazillus geht nur sehr langsam vor sich. Erst etwa 1 Woche nach dem Anlegen der Kultur werden feinste weiße Schüppchen sichtbar. Diese bestehen, wie Klatschpräparate zeigen, aus einzelnen, aneinander gereihten Bazillen (Fig. 95), die sich später zu feingewundenen, schleifen- oder zopfartigen Fäden zusammensetzen (Taf. **50**, *Fig. 3*). Die Schuppen wachsen allmählich und bilden schließlich nach mehreren Wochen dicke, trocken und glanzlos aussehende Borken, welche die ganze Oberfläche des Nährbodens überziehen (Taf. **50**, *Fig. 1*). Im Kodenswasser findet kein Wachstum statt, dieses wird vielmehr von dem sich ausbreitenden Kulturrasen überbrückt, indem sich ein Häutchen über die Oberfläche hinwegzieht und am Rande des Glases gewissermaßen emporkriecht. Besonders gut gedeiht der Tuberkelbazillus auf Rinderserum, dem 2·5% Glyzerin zugefügt ist. Man sterilisiert diese Mischung 4 bis 5 Stunden bei 57° C und läßt sie dann bei 90° C unter Wasserdampfatmosphäre vorsichtig erstarren.

Auch auf gewöhnlichem Agar und in Bouillon wächst der Tuberkelbazillus, wenn ihnen Glyzerin (3—5%) zugefügt wird. Die Reaktion soll neutral oder leicht alkalisch sein. Auf Glyzerinagar erfolgt das Wachstum in der Regel sogar üppiger und schneller, als auf Serum. Es bildet sich hier ein zusammenhängender, anfangs weißlichgelber, später gelb oder rötlich werdender Belag, der sich stellenweise in Falten legt. Bei der Züchtung in Glyzerinbouillon findet ein Wachstum nur an der Oberfläche des Nährmediums statt, weil der Tuberkelbazillus ein ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis hat. Man wählt deshalb als Kultur-

gefäß am besten Kölbchen mit großer Bodenfläche und muß darauf achten, daß das Ausgangsmaterial in der Bouillon auf der Oberfläche schwimmt. Sehr geeignet für die Anlegung von Bouillonkulturen sind daher die Häutchen von der Oberfläche des Kondenswassers. Auch hier gehen von dem übertragenen Material zunächst zarte, durchsichtige, membranartige Ausläufer aus, die sich im Verlaufe mehrerer Wochen zu einer kompakten runzligen Haut verdicken (Taf. **50**, *Fig. 2*). Beim Wachstum in Glyzerinbouillon bildet der Tuberkelbazillus Säure, die dem Nährmedium eine ständig zunehmende saure Reaktion verleiht. Ebenso


Fig. 95.



Klatschpräparat von einer jungen Tuberkulosekultur.

wie auf Glyzerinagar und Glyzerinbouillon läßt sich auch auf der Kartoffel eine üppige Kultur erzielen, wenn deren Oberfläche mit Glyzerinwasser übergossen ist. Auf Gelatine hingegen findet, auch wenn sie mit Glyzerin versetzt ist, eine nennenswerte Vermehrung der Bazillen nicht statt.

Ein dem Tuberkelbazillus besonders zusagender Nährboden ist der von *Hesse* empfohlene Heyden-Agar, der folgendermaßen zusammengesetzt ist: Agar 10—20, Nährstoff Heyden 10·0, Kochsalz 5·0, Glyzerin 30·0, Normallösung von Kristallsoda (26·8 : 100) 5 *ccm*, Aq. ad 1000·0. Der Hauptvorteil dieses Nährbodens besteht darin, daß andere Bakterienarten den Tuberkelbazillus nicht so leicht überwuchern, wie auf den bisher besprochenen Medien. Man sieht auf dem Heyden-Agar schon nach 1—2 Tagen kleinste Kolonien, die im Klatschpräparat die oben beschriebene charakteristische Gestalt zeigen.

Als weiterer ausgezeichneter Nährboden gilt Hirnagar. Nach der Vorschrift *Fickers* stellt man ihn in der Weise her, daß man zermahlenes Hirn — die Tierart ist gleichgültig — zu gleichen Teilen mit destilliertem Wasser unter stetem Umrühren zum Kochen erwärmt, $^1/_4$ Stunde kocht und dann koliert, bis die Kolatur leicht breiig wird. Darauf wird die Mischung mit gleichen Mengen 2·5proz. wässeriger Agarlösung versetzt, 3% Glyzerin hinzugefügt, abgefüllt und sterilisiert. Der Inhalt der Röhrchen muß stets gut gemischt bleiben und schnell erstarren, so daß Hirn- und Agarschicht sich nicht trennen können.

Daß der Tuberkuloseerreger nicht sehr anspruchsvoll in bezug auf die Nährsubstrate ist, geht daraus hervor, daß sich auch in völlig eiweißfreien Nährlösungen ein schnelles und üppiges Wachstum erzielen läßt. *Proskauer* und *Beck*, die diese Verhältnisse eingehend studierten, fanden, daß selbst in Substraten, die als Aschebestandteile fast nur anorganische Stoffe enthalten, eine Vermehrung der Bazillen stattfindet.

Ein üppiges Wachstum wird z. B. auf einem Nährboden erzielt, der folgendermaßen hergestellt wird und zur Gewinnung albumosefreien Tuberkulins ausgezeichnete Dienste leistet: Man kocht 5·0 *g* Asparagin, 2·5 *g* Magnes. citr., 0·6 *g* Magnes. sulf., 5·0 *g* Kaliummonophosphat und 20 *g* Glyzerin mit 1 *l* destillierten Wassers 2 Stunden lang im Dampftopf, neutralisiert die Lösung durch Zusatz von 10proz. Sodalösung und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Dann wird die Lösung nochmals gekocht und in *Erlenmeyer*sche Kölbchen zu je 50 *ccm* abgefüllt. Letztere kommen 1 Stunde in den Autoklaven. Der dabei entstehende Niederschlag wird durch mehrmaliges Schütteln aufgelöst.

Auf die vielen Spezialnährböden, die sonst noch empfohlen worden sind, hier einzugehen, würde zu weit führen. — Die kulturellen Differenzen der verschiedenen Typen werden später besprochen werden.

Resistenz.

Die **Widerstandsfähigkeit** der Tuberkelbazillen gegen Schädigungen äußerer Art ist im Vergleich zu der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen sehr erheblich. In Kulturen pflegen sie, wenn diese vor Licht geschützt aufgehoben werden, erst in 1 bis 2 Jahren abzusterben. Auch im Sputum, in dem sie vor der völligen Austrocknung längere Zeit bewahrt werden, sind sie lange haltbar; man hat im Auswurf Schwindsüchtiger noch monatelang lebens- und infektionsfähige Tuberkelbazillen gefunden. Die Kenntnis dieser Tatsache ist, wie wir sehen werden, für die Frage der Tuberkuloseverbreitung von größter Bedeutung. Verhältnismäßig schnell wirkt das Licht abtötend ein. Direktes Sonnenlicht vernichtet die Bazillen in wenigen Stunden, diffuses Tageslicht in wenigen Tagen, falls die Sputummassen nicht zu dick sind. Fäulnisprozessen gegenüber ist die Resistenz ebenfalls größer, als die anderer Krankheitserreger; selbst auf Rieselfeldern und in Kanaljauche hat man virulente Tuberkelbazillen nachweisen können. Im Wasser hält sich tuberkulöser Auswurf fast 1 Jahr lang infektionsfähig, ebenso groß dürfte die Widerstandsfähigkeit in dem mit Sputum infizierten Boden sein. Auch Kälte verträgt der Tuberkelbazillus gut, er kann selbst bei Temperaturen von —6 bis —10° C und unter Schnee wochenlang lebensfähig bleiben. Hohe Temperaturen wirken schädigend oder abtötend erst nach längerer Zeit ein. 70° C vermögen die Tuberkelbazillen 20 Minuten lang auszuhalten, 80° C 5 Minuten lang. Kochhitze muß, wenn es sich um Sputum handelt, mindestens 5 Minuten lang einwirken, wenn man einer sicheren Abtötung gewiß sein will. Trockene

Hitze wirkt weniger schnell als strömender Dampf. Letzterer tötet in wenigen Minuten mit Sicherheit auch die resistentesten Tuberkelbazillen ab.

Von den chemischen Desinfektionsmitteln vernichtet 5proz. Karbolsäure die Tuberkuloseerreger im Sputum, wenn sie zu gleichen Teilen mit diesem gemischt wird, erst in 24 Stunden, 10proz. Lysol in 12 Stunden. Auch Sublimat muß bei Anwendung 5prom. Lösung und gleichem Mischungsverhältnis auf Sputum zum mindesten 6 Stunden einwirken, wenn eine einigermaßen sichere Wirkung erzielt werden soll. *Köpke* und *Geilinger* sahen auch bei diesem Mengen- und Zeitverhältnis noch Mißerfolge. Das Sublimat bringt die äußeren eiweißhaltigen Teile der Ballen zur Gerinnung und kann somit zu den im Innern befindlichen Tuberkelbazillen nur schlecht vordringen. Formalin sterilisiert nur in dünner Schicht ausgebreitetes Sputum, durch dickere Schichten dringt es infolge seiner mangelhaften Tiefenwirkung nicht hindurch.

Worauf die große Resistenz des Tuberkelbazillus beruht, darüber sind wir noch nicht genauer orientiert. Auf Dauerformen kann man sie, wie wir sahen, nicht zurückführen. Am nächstliegenden scheint die Annahme zu sein, daß die wachs- und zellulosehaltige Hüllmembran die schädigenden Einflüsse fernhält.

Toxinbildung und -wirkung.

Die vom Tuberkelbazillus gebildeten **Giftstoffe** sind mannigfacher Art. Sie gehören zum größten Teil als wasserunlösliche Substanzen dem Bakterienleib an, zum Teil sind sie aber Stoffwechselprodukte, die bei der Wucherung und Vermehrung der Bazillen ausgeschieden werden und auch in die Kulturfiltrate übergehen.

Werden Tuberkelbazillen in größeren Mengen Menschen oder Tieren in das Subkutangewebe eingespritzt, so rufen die allmählich in Freiheit gesetzten Endotoxine an der Injektionsstelle Abszesse, Nekrosen, Verkäsung und schließlich neben Fieber eine allgemeine Schädigung des Organismus hervor, die zur Kachexie führt. Die Wirkungen dieser Giftstoffe lassen sich in reiner Form experimentell am besten dadurch nachweisen, daß man abgetötete Bakterien verwendet, die durch mehrfaches Waschen von den anhaftenden Stoffwechselprodukten befreit wurden. Wenn man aus den Bakterienleibern bei 130° mit verdünnter Natronlauge einen Extrakt darstellt, entsteht (nach *Aronson*) bei den damit behandelten Tieren nur Marasmus, ohne daß anatomisch irgendwelche Veränderungen tuberkulöser Natur nachweisbar wären. Besonders deutlich und schnell tritt die Gewichtsabnahme ein, wenn man den Versuchstieren Aufschwemmungen abgetöteter Tuberkelbazillen intravenös injiziert.

Im Gegensatz zu den Endotoxinen wirken die giftigen Stoffwechselprodukte der Tuberkulosekulturen weniger lokal, als in erster Linie fiebererzeugend, und zwar bei tuberkulös infizierten Menschen und Tieren in wesentlich höherem Grade, als bei gesunden. Diese Gifte rufen außerdem eine akute Entzündung der tuberkulösen Gewebe hervor und lassen dadurch etwaige Krankheitsprozesse deutlicher in Erscheinung treten. Wir werden auf diese Eigentümlichkeiten später bei der Besprechung der Tuberkulinwirkung zurückkommen.

Nach *Hammerschlags* Untersuchungen läßt sich durch Extraktion mit Alkohol und Äther aus Tuberkulosekulturen auch ein krampferzeugendes Toxin isolieren, dem die Versuchstiere unter Krämpfen erliegen.

Tierpathogenität.

Pathogene Wirkungen entfalten die Tuberkelbazillen nicht nur beim Menschen, sondern auch bei den verschiedensten Tierarten. Von den kleineren Versuchstieren sind für experimentelle Tuberkulose am empfänglichsten Meerschweinchen; dann folgen Kaninchen, Katzen, Hunde und Ratten.

Als das brauchbarste Tier für diagnostische Untersuchungen muß das Meerschweinchen gelten. Wenn man Meerschweinchen

tuberkelbazillenhaltiges Material, z. B. Stücke tuberkulöser Drüsen, in Hauttaschen verbringt, treten nach etwa 14 Tagen Schwellungen der zum Gebiete der Infektionsstelle gehörigen Lymphdrüsen auf, die sich eventuell nach Durchbruch des Eiters in Geschwüre verwandeln. Auch an der Impfstelle ist stets ein Geschwür vorhanden. Die Tiere nehmen ständig an Gewicht ab und erliegen je nach der Menge der einverleibten Bazillen nach 4—6 Wochen einer ausgedehnten Tuberkulose der inneren Organe. Namentlich Leber und Milz sind stark vergrößert und von größeren oder kleineren gelben Knoten durchsetzt, die zahlreiche Tuberkelbazillen enthalten. Auch in den Lungen findet man regelmäßig kleinere glashelle und größere gelbliche Knötchen und Knoten. Bei intraperitonealer Infektion verläuft der Prozeß noch schneller und zeigt die stärksten Veränderungen an den portalen Lymphdrüsen, Leber und Milz. Es finden sich hier außer den eben beschriebenen Veränderungen ausgedehnte Verwachsungen und tuberkulöse Verdickungen des Netzes. Bei intravenöser Verimpfung und Inhalation von Tuberkelbazillen sind die Lungen am stärksten befallen (Taf. **54,** *Fig. 1*). Ähnlich, wenn auch gewöhnlich langsamer, verläuft die Impftuberkulose bei den anderen oben genannten Tierarten.

Besondere Beachtung verdient noch die Impfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens. Das tuberkelbazillenhaltige Material wird durch einen am oberen Rande durch die Kornea geführten Schnitt nach Ablauf des Kammerwassers in die vordere Kammer verbracht oder aber, wenn es sich um Flüssigkeiten handelt, mit einer dünnen Kanüle eingespritzt. Nach etwa 1 bis 2 Wochen kann man die Bildung von Tuberkeln auf der Regenbogenhaut beobachten. Nach etwa 3—4 Monaten gehen die Tiere, nachdem der Bulbus vollkommen phthisisch geworden ist, an allgemeiner Tuberkulose zugrunde.

Nach dem Grade der tuberkulösen Veränderungen an den verschiedenen Körperstellen und Organen läßt sich der Sitz der Infektionsstelle in der Regel auf Grund des *Cornet*schen Lokalisationsgesetzes leicht ermitteln, das folgendermaßen lautet: Die Bazillen, die in einen für den betreffenden Typus empfänglichen Körper gelangen, entwickeln sich zunächst an dem Ort, wo sie in die Gewebe eingedrungen sind, und verbreiten sich von hier weiter auf dem Lymphwege; sie gelangen sodann in die nächstgelegenen Lymphdrüsen. Am Orte der Infektion braucht nicht unbedingt eine Läsion zu entstehen. Die der Eingangspforte nächstgelegenen Lymphdrüsen werden jedoch stets ergriffen, bevor es zu einer Ausbreitung der Bazillen kommt. Sie fangen die Bazillen wie ein Filter ab und halten zunächst den Gang der Erkrankung auf. Die Weiterverbreitung geht in der Weise vor sich, daß die regionär nächstgelegenen Drüsen und Organe zunächst erkranken. Daher findet man bei der Sektion in der Nähe der Impfstelle stets die ältesten und vorgeschrittensten Läsionen und kann aus dem anatomischen Befund fast stets die Art der Impfung konstatieren.

Wie namentlich durch die Untersuchungen von *Weichselbaum* und *Bartel* erwiesen ist, darf man aber aus dem Grade und dem Sitz tuberkulöser Drüsenveränderungen nicht in allen Fällen ohneweiters zwingende Schlüsse auf die Eintrittspforte ziehen. Wenn die Drüsenerkrankungen nicht sehr im Vordergrunde stehen oder wenn es sich nicht um Einzelherde handelt, darf man die Befunde nur nach sorgfältiger Abwägung aller Umstände verwerten, namentlich dann, wenn Drüsengruppen erkrankt sind, die wie die Bronchialdrüsen aus irgendwelchem Grunde eine besondere Neigung zu offensichtlicher Erkrankung zeigen *(Römer)*.

Auf weitere tierpathogene Eigenschaften des Tuberkelbazillus und namentlich auf die Unterschiede, die sich in dieser Beziehung für die Erreger der menschlichen und tierischen Tuberkulose ergeben, soll später (S. 715 ff.) eingegangen werden.

Die Frage, ob die **Virulenz** der aus verschiedenen Krankheitsfällen isolierten Tuberkelbazillenstämme für den Menschen annähernd gleich ist oder aber ob sich bedeutende Abweichungen finden, ist in dem Sinne zu beantworten, daß Virulenzunterschiede hier ebenso wie bei anderen pathogenen Mikroorganismen vorkommen. *Vagedes* fand, als er unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen eine größere Anzahl frisch aus menschlichem Sputum isolierter Tuberkelbazillenkulturen im Kaninchenversuch prüfte, daß sie in ihren Wirkungen große Unterschiede aufwiesen. Immerhin darf aber bei der Beurteilung derartiger Versuche die individuelle Empfänglichkeit der Tiere nicht als gleichbleibender Faktor angesehen werden, und außerdem ist es hier nicht statthaft, aus dem Ergebnis des Tierexperiments auf die Wirkungen beim Menschen bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Virulenz.

Eine besondere Eigentümlichkeit des Tuberkelbazillus, die in letzter Instanz auch als eine für ihn spezifische Giftwirkung aufzufassen ist, stellt die **Bildung der Tuberkelknötchen** dar, die in allen Geweben und Organen des Körpers zur Beobachtung kommen. Auch durch kleinste Fremdkörper können im tierischen Gewebe Knötchen hervorgerufen werden, die in der Art und Anordnung ihrer Zellelemente den durch den Tuberkelbazillus erzeugten Tuberkeln durchaus ähnlich sind, aber bei genauerem Studium lassen sich die letzteren doch von den „Fremdkörperchentuberkeln" scharf trennen. Der Bau der echten Tuberkel ist viel gleichmäßiger und ihr Inhalt verfällt zuletzt der Verkäsung, was bei den unechten Tuberkeln im ausgedehnterem Maße niemals der Fall ist. Außerdem ist natürlich der Nachweis der Tuberkelbazillen und die infektiöse Wirkung der verriebenen Knötchen im Tierversuch entscheidend.

Tuberkelbildung.

Der echte Tuberkel ist in den jüngsten Stadien ein miliares, grau durchscheinendes Knötchen. Seine Entwicklung beginnt, wenn die Tuberkelbazillen sich im Gewebe bis zu einem gewissen Grade vermehrt haben. Ob es sich hier ausschließlich um chemische Wirkungen handelt, oder ob die Bazillen als Fremdkörper auch mechanisch einen Reiz ausüben, darüber sind wir noch nicht näher orientiert. Wahrscheinlich spielen beide Momente eine Rolle. Die Bildung des Knötchens geht nach *v. Baumgartens* Untersuchungen von den fixen Gewebselementen (namentlich Bindegewebs- und Endothelzellen) aus. In diesen findet man im ersten Stadium der Tuberkelentwicklung, die man im Tierversuch genau beobachten und verfolgen kann, auffallend viel Kernteilungsfiguren. Es entstehen aus ihnen große polygonale, unregelmäßig gestaltete Zellen mit bläschenförmigem Kern, sogenannte Epitheloidzellen, die zum Teil in ihrem Innern Tuberkelbazillen beherbergen (Taf. 53, *Fig. 3*). Der Tuberkel wächst durch Vermehrung jener fixen Gewebszellen um die Bazillenkolonie herum und findet, wenn er eine bestimmte Größe erreicht hat, schließlich an dem einengenden Druck des umgebenden Gewebes einen Widerstand. Es kommt dann, obwohl noch Kernteilung statthat, nicht mehr zur Neubildung von Zellen. Unter den histologischen Elementen des Tuberkels fallen besonders die Riesenzellen auf, große, unregelmäßig geformte Zellen mit mehreren, meist in einer Seite des Zelleibes zusammenliegenden Kernen und häufig mehreren Tuberkelbazillen in den kernfreien Teilen. Die Riesenzellen entstehen nach *Weigert* und *Baumgarten* dadurch, daß der Protoplasmaleib der Epitheloidzellen infolge der spezifischen Giftwirkung der Tuberkelbazillen sich nicht mehr in demselben Grade zu teilen vermag, wie die Kerne.

E. Metschnikoff und seine Schule geben eine andere Erklärung für die Entstehung des Tuberkels im allgemeinen und der Riesenzellen im besonderen. Nach ihnen geht die Bildung der Epitheloidzellen von den Wanderzellen aus, welche die Bazillen aufgenommen und weitertransportiert haben. Die Riesenzellen sollen durch Verschmelzung mehrerer Epitheloidzellen zustande kommen und durch ihre Größe besonders dazu befähigt sein, phagozytär zu wirken.

Wenn der Tuberkel eine bestimmte Größe erreicht hat, beginnt von innen her der Zerfall, die Nekrose. Das Endglied der Nekrose ist die Verkäsung, durch die das Knötchen ein mehr gelbliches Aussehen erhält. Zunächst zerfallen die Kerne der Zellen, dann verliert auch das Plasma seine Färbbarkeit, das Strukturbild geht verloren. Nach *Virchow* ist der Grund der Verkäsung der Mangel an Gefäßen, andere Autoren halten sie für eine Koagulationsnekrose. Höchstwahrscheinlich sind aber Mangel an Gefäßen und Giftwirkung, welche die Zellen tötet, zusammen die Ursache. Schließlich erweicht das ganze Knötchen zu einem rahmkäsigen Eiterherd.

Tuberkulose bei Tieren.

Ehe wir nun zur weiteren Besprechung der Tuberkulose des Menschen übergehen, müssen wir kurz die bei den Tieren spontan auftretenden tuberkulösen Erkrankungen besprechen, denn die Frage, ob der Mensch auch durch die Erreger der Tiertuberkulose wesentlich gefährdet wird, ist für die weiteren Erörterungen sehr wichtig und setzt die Kenntnis der Tuberkulose der Tiere, die manche Besonderheiten hat, voraus.

Rindertuberkulose.

Von den Tuberkuloseerkrankungen der größeren Tiere hat bekanntlich die weiteste Ausdehnung und größte praktische Bedeutung die **Rindertuberkulose,** aber auch unter Schweinen, Schafen und Ziegen kommt gelegentlich Tuberkulose vor. Bei den Rindern nennt man die Krankheit allgemein „Perlsucht", weil die mit Vorliebe an den serösen Häuten sitzenden tuberkulösen Knoten in ihrer Form und Größe den Perlen ähnlich sind. Sie sind größer als die menschlichen Tuberkel, aber in ihrem Bau diesen durchaus ähnlich. Die dicken, oft gestielten, infolge starker Bindegewebswucherung fibrösen Tumoren gehen sehr früh in Verkäsung und Verkalkung über. Die Infektion verläuft langsam und läßt erst in späteren Stadien klinisch nachweisbare Veränderungen an den Tieren erkennen.

Unterschiede zwischen humanen und bovinen Tuberkelbazillen.

Die Frage, ob die Tuberkulose des Rindes mit der des Menschen identisch ist, war schon vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus viel umstritten, wurde aber von der Mehrzahl der Forscher in bejahendem Sinne beantwortet. Sie wurde von neuem Gegenstand des lebhaftesten allgemeinen Interesses, als *R. Koch* im Jahre 1901 auf dem Tuberkulosekongreß in London nach dem Ergebnis neuer Versuche die Überzeugung aussprach, daß die Erreger beider Krankheiten verschieden seien. Er stellte sich auf folgenden, in großen Zügen zu skizzierenden Standpunkt: Durch subkutane Impfung beim Rinde kann man feststellen, ob eine fragliche Tuberkulosekultur vom Rinde oder vom Menschen stammt. Der vom Menschen stammende Tuberkelbazillus vermag beim Rind eine progrediente Tuberkulose nicht hervorzurufen. Wenn Rindern aber die aus perlsüchtigen Tieren gezüchteten Tuberkelbazillen einverleibt werden, erkranken sie ausnahmslos an einer schweren und tödlich verlaufenden Tuberkulose. Daraus ergibt sich, daß wir auf Grund ihrer pathogenen Eigenschaften zwei Typen des Tuberkelbazillus annehmen müssen, den für Rinder pathogenen „Typus bovinus" und den für Menschen pathogenen „Typus humanus". Diese Feststellung habe dann notwendig zur Folge, daß man die Perlsucht der Rinder durch Bekämpfung der Rindertuberkulose, die menschliche Tuberkulose aber durch Ausschaltuug der vom kranken Menschen stammenden Infektionserreger zu verringern und auszurotten suchen muß. Ob vom Rinde herrührende Stämme beim Menschen Tuberkulose erzeugen können, sei noch nicht sicher festgestellt. Wenn der

Mensch wirklich für Rindertuberkulose empfänglich sein sollte, so sei eine solche Ansteckung jedenfalls sehr selten. **Als Erreger der für den Menschen gefährlichsten Form der Tuberkulose, der Lungentuberkulose, käme der Typus bovinus des Tuberkelbazillus jedenfalls nicht in Betracht.**

In den verschiedensten Teilen der Welt sind daraufhin in den wissenschaftlichen Instituten bei mehreren hundert Fällen von offener Lungentuberkulose aus dem Sputum Reinkulturen der Bazillen gewonnen und an Kaninchen einwandfrei daraufhin geprüft worden, ob sie zum Typus bovinus oder zum Typus humanus gehören. Nur in auffallend wenigen Fällen wurden, wie aus der auf S. 718 wiedergegebenen Tabelle hervorgeht, Kulturen vom Typus bovinus gefunden. *Robert Koch* hatte also zweifellos Recht mit seiner Behauptung, daß es für die Bekämpfung der menschlichen Tuberkulose sehr viel wichtiger sei, die vom kranken Menschen ausgestreuten Bazillen unschädlich zu machen, als ausgedehnte Maßregeln gegen die durch Genuß der Milch oder der Butter von tuberkulösen Tieren drohenden Gefahren zu ergreifen.

Um Fehlerquellen zu vermeiden, muß man bei derartigen Versuchen dafür sorgen, daß die Phthisiker einige Tage, ehe die Kulturen aus dem Sputum gezüchtet werden, keine rohe Milch, keine rohe Butter oder rohes Fleisch genießen. Die Verunreinigung des Sputums mit Perlsuchtbazillen, die mit der Nahrung in den Mund gelangt sein könnten, wird so ausgeschlossen.

Die Zahl der experimentellen Arbeiten, die zur Nachprüfung der Behauptungen *Koch*s unternommen wurden, ist überaus groß. Wesentlich zur Klärung der Frage haben umfangreiche und sorgfältige, sich über Jahre erstreckende Untersuchungen beigetragen, die im Berliner Institut für Infektionskrankheiten von *Koch, Gaffky* u. a. und im Reichs-Gesundheitsamte von *Kossel, Weber* und *Heuss* ausgeführt wurden. Als Ergebnis dieser einwandfreien Versuche kann man folgende Tatsachen verzeichnen:

Wenn man aus dem Lungenauswurf des tuberkulösen Menschen und aus den perlsüchtig veränderten Organen des Rindes Kulturen anlegt, zeigen sich deutliche kulturelle und ätiologische **Unterschiede zwischen den menschlichen und tierischen Tuberkelbazillen.**

Nach *Kossel* liegt der „Typus humanus“ vor, wenn

1. die Tuberkelbazillen in erster Generation auf Glyzerinserum leicht zu züchten sind und, von hier auf Glyzerinbouillon von amphoterer Reaktion übertragen, nach kurzer Zeit zu wachsen beginnen, sodaß nach etwa 3—4 Wochen, oft sogar schon früher, die ganze Oberfläche der Nährflüssigkeit von einer gleichmäßig dicken, faltigen Haut überzogen ist („eugonisches Wachstum“ der englischen Kommission),

2. die Bazillen der Serumkultur schlanke Form, gleichmäßige Länge und im *Ziehl*-Präparat gleichmäßige Färbung zeigen und die aus Glyzerinbouillonkulturen entnommenen und nach *Ziehl* gefärbten Bazillen ebenfalls gleichmäßige Länge und Färbung und in vielen Exemplaren gekrümmte Form aufweisen,

3. Kaninchen, denen 0·01 *g* Kulturmasse von Glyzerinbouillon, oder junge Rinder, denen 0·05 *g* desselben Materials subkutan injiziert werden, nach 3 Monaten eine Generalisation der Infektion vermissen lassen.

Die Diagnose „Typus bovinus" ist zu stellen, wenn

1. die Kultur in erster Generation auf Glyzerinserum nur spärlich wächst und auf Glyzerinbouillon nur dünne Häutchen entstehen, die sich langsam ausbreiten und höchstens hier und da warzige Verdickungen aufweisen („dysgonisches Wachstum" der englischen Kommission),

2. in dem gefärbten Präparat von Serumkulturen plumpere, kürzere Formen überwiegen, oft so kurz, daß sie fast punktförmig aussehen, und wenn in dem gefärbten Ausstrich aus Glyzerinbouillon Stäbchen sehr ungleicher Länge und Form sichtbar sind, die den Farbstoff bei der *Ziehl*schen Färbung sehr ungleichmäßig aufnehmen, sodaß die Bakterienzellen oft stark körniges Aussehen bieten, oft aber auch nur schattenhaft gefärbt sind,

3. mit 0·01 *g* Kulturmasse von Glyzerinbouillon subkutan geimpfte Kaninchen innerhalb kurzer Zeit an generalisierter Tuberkulose erkranken und junge Rinder nach subkutaner Einspritzung von 0·05 *g* des gleichen Materials ebenfalls generalisierte Tuberkulose davontragen.

Die Perlsuchtbazillen sind also für den Geübten schon nach ihren morphologischen, färberischen und kulturellen Eigenschaften von den menschlichen Tuberkelbazillen meist leicht zu differenzieren. Ein besonders charakteristisches Verhalten zeigen sie aber im Tierversuch. Rinder erliegen bei intravenöser Injektion selbst kleinster Kulturmengen in wenigen Wochen einer akuten Lungentuberkulose; bei subkutaner Einverleibung entsteht eine sehr starke Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen und daran anschließend eine mit schwerem Fieber einhergehende generalisierte Tuberkulose, die in etwa 6 bis 8 Wochen ebenfalls tödlich endet. Spritzt man dagegen Rindern Tuberkelbazillen unter die Haut, die aus Fällen menschlicher Schwindsucht gezüchtet worden sind, so tritt nur eine lokale Reaktion an der Impfstelle und eine geringfügige Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen ein, die sich später zurückbildet. Auch auf dem Wege der Inhalation und der Verfütterung von Kulturaufschwemmungen des bovinen Tuberkelbazillus kann man bei jungen Rindern regelmäßig eine fortschreitende Perlsuchtinfektion hervorrufen. Mit menschlichen Bazillen läßt sich auf diese Weise nur eine auf die regionären Drüsen beschränkte Tuberkulose erzielen.

Bei Meerschweinchen kommen Unterschiede in der pathogenen Wirkung des Rindertuberkuloseerregers gegenüber dem menschlichen Tuberkelbazillus nicht besonders zur Geltung, weil diese Tierart auch für die menschlichen Tuberkelbazillen hoch empfänglich ist, wohl aber beim Kaninchen. Kaninchen kann man bei subkutaner Impfung mit geringen Mengen des Typus bovinus unter dem Bilde generalisierter Tuberkulose töten, während die Infektion mit wesentlich höheren Dosen der menschlichen Bazillen von diesen Tieren oft überwunden wird oder nur zu geringfügigen Veränderungen ohne Tendenz zur Ausbreitung führt. Beim Schwein liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch hier findet man, wenn man die Infektionsdosen genau bestimmt, daß die Tiere dem Typus humanus gegenüber zwar nicht unempfindlich sind, daß aber der Typus bovinus, vor allem bei Verfütterung, in wesentlich kleineren Dosen und mit größerer Regelmäßigkeit wirksam ist.

Fig. 1.



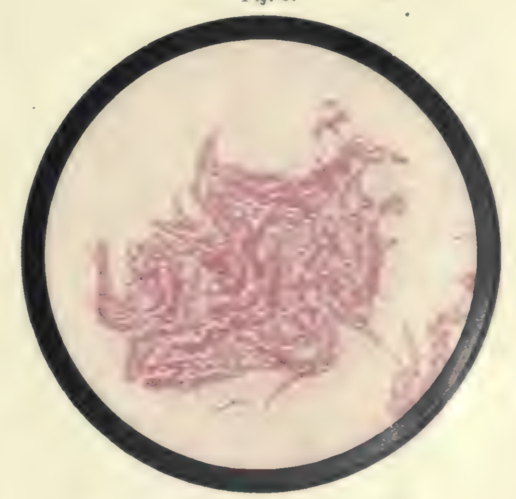
Kultur des Tuberkelbazillus auf Serum.

Fig. 2.



Wachstum des Tuberkelbazillus auf Glyzerinbouillon (nach einer *Lumière*-Aufnahme).

Fig. 3.



Junge Kolonie des Tuberkelbazillus. Klatschpräparat, gefärbt mit Karbolfuchsin. Vergr. 900fach.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Die angeführten Unterschiede zwischen den beiden Typen des Tuberkelbazillus, namentlich auch in der Pathogenität für verschiedene Tiere, sind so konstant, daß an einer Verschiedenheit der Erreger der Menschen- und der Rindertuberkulose nicht gezweifelt werden kann. Die vielfachen Einwände, die gegen diese Lehre erhoben wurden und immer wieder erhoben werden, sind nicht stichhaltig. Man muß allerdings stets gleichaltrige und auf den gleichen Nährmedien gewachsene Kulturen in genau abgewogenen gleichen Mengen zur Anstellung von vergleichenden Untersuchungen heranziehen und muß auch Tiere gleichen Alters und gleicher Rasse für die Infektionsversuche wählen.

Als Beweismittel gegen die Verschiedenheit des Typus humanus und des Typus bovinus wurde von einigen Autoren die Inkonstanz der erwähnten morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften angesehen. Ferner sollte es angeblich gelingen, durch Tierpassagen die eine Art in die andere überzuführen. Alle diese Behauptungen können nicht als einwandfrei bewiesen gelten. *Kossel*, *Weber* und *Heuss* züchteten aus ihrem zahlreichen Tiermaterial selbst nach mehrfachen Passagen schließlich immer wieder Bazillen desjenigen Typus heraus, der zur Infektion des ersten Tieres der betreffenden Reihe benutzt war.

Auch die Ergebnisse wechselseitiger Immunisierungsversuche hat man gegen die Trennung der Erreger der Säugetiertuberkulose in jene zwei Typen ins Feld geführt. Wie wir bei der Besprechung der Tuberkulose-Immunität noch sehen werden, kann durch Vorbehandlung mit lebenden menschlichen Tuberkelbazillen Rindern auf einige Zeit eine Resistenz gegen das Perlsuchtvirus verliehen werden. Diese Tatsache beweist aber keineswegs, daß deswegen beide Arten der Infektionserreger in ihren pathogenen Eigenschaften identisch sind. Bei der Beurteilung der Frage, ob durch Impfungen eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose erzielt ist, muß mehr, als es bisher geschehen ist, der künstlich erhöhten Resistenz, die nicht spezifisch ist, Rechnung getragen werden. Das gilt namentlich für die Untersuchungen von *Möller*, *Friedmann* u. a. Nach diesen Autoren soll eine Immunisierung gegen Säugetiertuberkulose auch durch Vorbehandlung der Tiere mit Kaltblüter-Tuberkelbazillen oder gar mit saprophytischen Mikroorganismen aus der Gruppe der säurefesten Bazillen gelingen. Bis jetzt ist noch nicht erwiesen, daß sich auf diesem Wege wahre Immunität erreichen läßt, vielmehr spricht alles dafür, daß die Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen nur schwerer haftet oder langsamer verlaufende Krankheitsprozesse bei solchen Tieren hervorruft, bei denen infolge einer wenn auch geringfügigen Vermehrung irgendwelcher säurefester Bazillen ein gewisser Schutz besteht. Heute gilt der Satz allgemein als zutreffend, daß Immunität gegen Neuinfektion mit Tuberkulose nur bei infizierten Individuen vorhanden ist. Man bezeichnet deshalb diese Art der Immunität als „Infektionsimmunität". Es muß noch weiter erforscht werden, bis zu welchem Umfange auch bei der wechselseitigen Vorbehandlung von Rindern mit Bazillen des Typus humanus und bovinus derartige Resistenzerhöhungen des Tierorganismus eine Rolle spielen.

Befunde der verschiedenen Typen bei der Tiertuberkulose.

Bei der spontanen Tuberkulose der Rinder, Schafe und Ziegen werden fast ausnahmslos Bazillen des Typus bovinus als Erreger der Krankheit festgestellt. Beim Schwein trifft man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ebenfalls den bovinen Typus, in seltenen Fällen aber auch den humanen Typus (engl. Kommission) oder den Typus gallinaceus. Beim Hunde und nach neueren Untersuchungen auch beim Pferd wurden mehrfach humane Tuberkuloseerreger gefunden, ebenso bei verschiedenen Tieren, die in zoologischen Gärten gehalten werden; in der Regel wird aber auch hier die Tuberkulose durch bovine Bazillen hervorgerufen.

Bei Tuberkulose der Hühner werden ausschließlich Bazillen des Typus gallinaceus (S. 719) als Erreger festgestellt; bei in der Gefangenschaft gehaltenen Vögeln aber, namentlich Papageien, kommt auch der Typus humanus zur Beobachtung.

Menschenpathogenität des Typus bovinus.

Die Frage nach der **Empfänglichkeit der Menschen für den Typus bovinus** des Tuberkelbazillus ist Gegenstand überaus zahlreicher Untersuchungen gewesen und muß bejaht werden. Es sind von verschiedenen Autoren aus Krankheitsprodukten des menschlichen Körpers Tuberkulosestämme gezüchtet worden, über deren Zugehörigkeit zum Typus bovinus auf Grund der morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften kein Zweifel bestehen kann. Diese Stämme wurden zum weitaus größten Teil aus Tuberkulosefällen isoliert, bei denen der mutmaßliche primäre Herd der Infektion im Darmkanal oder in den Tonsillen lag. Meist handelte es sich um Mesenterialdrüsen und Halsdrüsen von Kindern, die relativ häufig Drüseninfektionen mit bovinen Bazillen aufweisen. Auch bei Hauttuberkulose von Menschen, die oft mit Fleisch oder Ausscheidungen tuberkulöser Rinder in Berührung kommen (Schlächtern, Abdeckern usw.) wurde vielfach der Typus bovinus als Erreger festgestellt. Ebenso scheint der Lupus häufiger, als man bisher annahm, durch bovine Tuberkelbazillen hervorgerufen zu werden.

Die Häufigkeit von Befunden humaner und boviner Tuberkelbazillen bei 1400 einwandfrei untersuchten Tuberkulosefällen des Menschen, die aus der Literatur aller Länder zusammengestellt und bei denen u. a. die umfangreichen im Reichsgesundheitsamt in Berlin, von der britischen Kommission und im Hygiene-Institut in Rom ausgeführten Untersuchungen berücksichtigt sind, gibt die folgende Tabelle wieder:

Zahl und Art der Krankheitsfälle	Es wurde festgestellt (einschl. einiger Fälle von Mischinfektion)		Prozentzahl der Typ. bov.-Befunde	
	Typ. hum.	Typ bov.	bei Erwachsenen	bei Kindern
811 Fälle von Lungentuberkulose	807mal	5mal	0·66	0
99 „ „ Knochen- und Gelenktuberkulose	95 „	5 „	6·66	4·3
33 „ „ tuberkulöser Meningitis	30 „	3 „	0	10·34
178 „ „ generalisierter Tuberkulose	147 „	33 „	2·5	23·18
167 „ „ Halsdrüsentuberkulose	120 „	47 „	5·8	40·7
112 „ „ Tuberkulose der Abdominalorgane	78 „	35 „	12·0	51·0
1400 Fälle ingesamt	1277mal	128mal		

Man kann die bei Erkrankungen des Menschen nachgewiesenen bovinen Tuberkelbazillen durchweg als „zoogen“ auffassen. Für die Annahme, daß sie vielleicht von Mensch zu Mensch verbreitet werden, liegen keinerlei Beweismomente vor. Wären sie „anthropogen“, so müßten sie, wie *Kossel* mit Recht betont hat, bei jeder Lokalisation der Tuberkulose im menschlichen Körper in annähernd gleichem Prozentsatz gefunden werden; das ist aber nicht der Fall.

Das häufigere Vorkommen des Typus bovinus bei Krankheitsfällen, bei denen der Verdauungstraktus (Mundhöhle und Magendarmkanal) die Eintrittspforte des Virus bildete, ist dadurch sehr leicht zu erklären, daß die Erreger der Rindertuberkulose in der Regel durch Nahrungsmittel, in erster Linie durch ungekochte Milch oder Milchprodukte, die von tuberkulösen Kühen stammen, in den menschlichen Körper gelangen. Übrigens sind keineswegs alle Fälle primärer Tuberkulose des Intestinaltraktes, der Mandeln und Halsdrüsen bei Kindern auf diese Weise entstanden, sondern in der Regel bildet auch bei diesen Primärformen der Tuber-

kulose der Typus humanus den Infektionsstoff. Wir werden darauf noch später zurückkommen.

Bei der Lungentuberkulose ist nur 5mal ein Befund von bovinen Tuberkelbazillen erhoben worden, 2mal von der englischen Kommission, die sie in diesen Fällen auch als Erreger der Lungenerkrankung ansah, 1mal von *Park* und *Krumwiede*, wo sie vermutlich die Erreger waren, und 2mal von *Kossel* und *Lindemann*, wo sie neben humanen Bazillen gefunden wurden, sodaß die Frage nach ihrer ätiologischen Bedeutung unentschieden bleiben mußte.

Man kann die heutigen Anschauungen über die Bedeutung der von tierischer Tuberkulose herrührenden Tuberkelbazillen für den Menschen kurz dahin präzisieren, daß eine Infektion durch den Typus bovinus wohl möglich ist, vorwiegend bei Kindern, namentlich durch Milch und Milchprodukte, die von perlsüchtigen Kühen stammen, daß aber die Bedeutung dieser Infektionen für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose an Bedeutung zurücktritt gegenüber den Gefahren, die der Typus humanus, der gewöhnliche Erreger der Lungenschwindsucht, mit sich bringt. Wenn die Tiertuberkulose eine große Bedeutung für die Entstehung und Verbreitung der menschlichen Phthise hätte, so würde, worauf schon *Koch* damals hinwies, die primäre Darmtuberkulose eine weit häufigere Krankheit sein, da namentlich in großen Städten tuberkelbazillenhaltige Milch und Butter in großen Mengen genossen wird. Auch die Erfahrungen aus Ländern, in denen die Rindertuberkulose so gut wie gar nicht vorkommt (z. B. Japan) oder wo Kuhmilch zur Säuglingsnahrung nicht verwendet wird (Grönland), zeigen, daß die Häufigkeit der Schwindsucht und im besonderen auch der primären Darmtuberkulose darum nicht geringer ist.

Geflügeltuberkulose.

Der Erreger der **Geflügeltuberkulose** wurde früher für identisch mit dem Tuberkelbazillus der Säugetiere und des Menschen erklärt. Ein genaueres Studium hat aber die völlige Verschiedenheit des Geflügeltuberkelbazillus (Typus gallinaceus) von dem Erreger der Säugetiertuberkulose ergeben.

Tuberkulose wird unter dem Geflügel am häufigsten bei den Hühnern gefunden, danach kommen Tauben, Fasanen, Truthühner. Gänse und Enten scheinen gegenüber dem Virus refraktär zu sein. Pathologisch-anatomisch ist die Hühnertuberkulose durch den Befund weißgelber, harter, haselnuß- bis walnußgroßer, im Innern oft verkäster Knoten charakterisiert, die ihren Sitz vorwiegend in der Darmwand und in der Leber haben.

Die Erreger der Krankheit (Taf. **51**, *Fig. 5 u. 6*), die in großen Mengen in diesen Knoten anzutreffen sind, unterscheiden sich noch weit auffälliger von dem Typus humanus als die Perlsuchtbazillen. Morphologisch bieten sie ein geradezu pleomorphes Verhalten. In Ausstrichen aus Kulturen sieht man neben schlanken, geraden oder leicht gebogenen kürzere und plumpere, ferner kolbenförmige und schlecht färbbare Bazillen sowie vor allem fadenartige, verzweigte Formen. Die Färbung gelingt im ganzen leichter als beim menschlichen Tuberkelbazillus, es besteht aber auch hier eine ausgesprochene Säure- und Alkoholfestigkeit.

Die markantesten Unterschiede bietet die Kultur. Während die Bazillen des humanen und bovinen Typus bei Temperaturen, die über

40° C liegen, nicht mehr wachsen, findet beim Erreger der Hühnertuberkulose bei 45° noch eine üppige Vermehrung statt, ja selbst bei 50° hört das Wachstum noch nicht völlig auf, wenn auch bei hohen Wärmegraden die Kulturen nicht mehr typisch sind. Im allgemeinen gehen die Kulturen des Geflügeltuberkulosebazillus schneller an als die des Säugetiertuberkuloseerregers. Auf Glyzerinagar und auf Serum entwickelt sich in etwa 10 Tagen ein üppiger weißlicher, mattglänzender Rasen, der sich durch seine feuchte und fettige Beschaffenheit von dem trockenen und spröden Rasen des menschlichen Tuberkelbazillus auch dann noch leicht unterscheiden läßt, wenn er nach einigen Wochen faltig wird und eine mehr gelbliche Farbe annimmt. Die Kulturmasse selbst ist weich. In Bouillon wächst der Erreger der Geflügeltuberkulose weniger kompakt als der der Säugertuberkulose; auch am Boden findet, da das Sauerstoffbedürfnis nicht so ausgesprochen ist, eine Vermehrung der Keime statt. Die Kulturen sind wesentlich haltbarer als die des menschlichen Tuberkelbazillus, sie können bis zu 2 Jahren ihre Entwicklungsfähigkeit und ihre Virulenz bewahren.

Im Tierversuch erweist sich der Erreger der Geflügeltuberkulose für Meerschweinchen wenig pathogen, dagegen ist das Kaninchen recht empfänglich. Typische tuberkulöse Veränderungen werden allerdings bei den der Infektion mit Hühnertuberkulose erlegenen Kaninchen vermißt, man findet aber regelmäßig eine starke Schwellung der Milz und in dieser ebenso wie in der Leber zahlreiche Bazillennester. Am meisten eignen sich als Versuchstiere Hühner und Tauben, die bei jeder Infektionsart eingehen. Durch Verfütterung sind diese Tiere mit solcher Sicherheit zu infizieren, daß auch für die natürliche Infektion die Übertragung der Krankheit auf gesunde Tiere durch Futter, das mit den Dejekten kranker Tiere in Berührung gekommen ist, angenommen werden muß. Leber und Milz sind diffus vergrößert und enthalten Bazillen in größten Mengen, nicht nur bei Fütterungstuberkulose, sondern bei allen Formen der Geflügeltuberkulose.

Als Krankheitserreger beim Menschen spielt der Geflügeltuberkulosebazillus nach den bisherigen Erfahrungen kaum eine Rolle. Man hat ihn im Sputum von Lungenkranken unter vielen Hundert Untersuchungen, die eine genaue Differenzierung der Typen zur Aufgabe hatten, nur 3mal festgestellt. Es steht wohl aber nicht mit Sicherheit fest, ob sie in diesen Fällen wirklich die Erreger der Krankheit waren. *Löwenstein* hat 2 Fälle von Nierentuberkulose bei Kindern und 1 Fall von atypischer Hauttuberkulose beschrieben, bei denen die als Erreger angesehenen Bazillen ihrem kulturellen und tierpathogenen Verhalten nach zum Typus gallinaceus gehörten. Bevor weitere Erfahrungen vorliegen, kann man die Frage der Menschenpathogenität der Geflügeltuberkulosebazillen noch nicht als spruchreif erklären.

Ob Geflügel auch für die Erreger der menschlichen Tuberkulose empfänglich ist, ist eine noch viel umstrittene Frage. Nur vom Papagei wissen wir, daß er an beiden Arten der Tuberkulose, Säugetier- wie Vogeltuberkulose, spontan erkranken kann. Auch bei Raubvögeln hat man Säugetiertuberkelbazillen hier und dort festgestellt. Daß aber Hühner und Tauben z. B. durch Aufnahme von Sputum schwindsüchtiger Menschen an Tuberkulose erkranken können, wie dies vielfach behauptet wird, kann nach den Infektionsversuchen, die *Nocard* und andere Autoren mit negativem Erfolg anstellten, nicht als erwiesen gelten.

Kaltblütertuberkulose.

Ebenfalls von dem Säugetiertuberkelbazillus artverschieden ist der als Erreger der **Fischtuberkulose** bezeichnete Mikroorganismus. Dieser Bazillus (Taf. **52**, *Fig. 1 u. 2*) wurde zuerst in einem Tumor eines Karpfen gefunden. Er wächst bei Temperaturen von 12 bis 36° C, am üppigsten bei 25° C, und bildet auf Agar weißliche, fettige Kolonien. In Bouillon tritt keine allgemeine Trübung, sondern krümeliges Wachstum am Boden des Röhrchens ein. Morphologisch und färberisch verhält er sich ebenso wie der menschliche Tuberkelbazillus. Für Frösche ist er pathogen; bei Impfung in den Rückenlymphsack gehen die Frösche in einigen Wochen zugrunde und weisen tuberkelartige, zum Teil verkäste Knoten in den inneren Organen auf. Diese Versuche sollten indessen, ehe die Ergebnisse verallgemeinert werden, nachgeprüft werden.

Ob der Fischtuberkelbazillus wirklich ein häufig vorkommender Infektionserreger bei Fischen ist, muß dahingestellt bleiben: die Beobachtungen sind vorläufig so wenig zahlreich, daß diese Frage noch unentschieden bleiben muß. Die Ansicht, daß es sich hier um Säugetiertuberkelbazillen handeln könne, die durch die Passage durch den Kaltblüterorganismus andere Eigenschaften angenommen hätten, ist jedenfalls irrig.

Man kann den Erreger der Säugetiertuberkulose nicht, wie *Bataillon* und *Terre* sowie *Dubard* behauptet haben, durch Kaltblüterpassagen in einen Fischtuberkelbazillus umzüchten. Der echte Tuberkelbazillus kann sich zwar, wie vielfache Übertragungsversuche ergeben haben, im Organismus der Kaltblüter lange Zeit halten und wird in die verschiedensten Organe verschleppt, aber eine Vermehrung findet dort nicht statt. Man muß bei Züchtungsversuchen aus Kaltblütern stets bedenken, daß im Schlamm, Moos, Gras usw. zahlreiche Arten säurefester Saprophyten vorkommen, die von diesen Tieren aufgenommen werden und dann leicht zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben. Derartigen Trugschlüssen sind anscheinend die französischen Forscher ebenso zum Opfer gefallen wie *Möller*, der aus einer mit Phthisikersputum geimpften Blindschleiche einen besonderen Bazillus der Blindschleichentuberkulose gezüchtet haben will.

Pseudotuberkelbazillen.

Außer den soeben kurz besprochenen Mikroorganismen gibt es noch eine ganze Reihe von **Pseudotuberkelbazillen**, die dem Tuberkelbazillus in ihrem morphologischen Aussehen und in ihrer Säure- und Alkoholfestigkeit sehr ähnlich sind. Man findet solche Bakterien z. B. nicht selten in Milch und Butter sowie auf Mist. Auch aus dem Sputum bei Lungengangrän sind verschiedentlich säurefeste Bazillen gezüchtet worden. Diese unterscheiden sich aber vom Tuberkelbazillus meist dadurch, daß sie auf Glyzerinagar schon nach 24 Stunden deutlich sichtbare Kolonien entwickeln. In zweifelhaften Fällen wird das Tierexperiment leicht die Entscheidung herbeiführen. Auf die Smegmabazillen werden wir weiter unten hinzuweisen haben.

Daß auch der Leprabazillus dem Tuberkelbazillus sehr nahe steht, wird in der nächsten Vorlesung auseinandergesetzt werden.

Variabilität der Typen.

Kurz zu besprechen ist noch die Frage der **Variabilität der Tuberkelbazillen-Typen.** Von verschiedenen Autoren ist behauptet worden, daß es häufig „Übergangsformen“ echter Tuberkelbazillen gäbe, die weder dem humanen noch dem bovinen Typus zugerechnet werden könnten, und daß die Annahme berechtigt sei, daß unter besonderen Umständen durch Anpassungserscheinungen die eine Art sich in die andere verwandeln könne. Solche „atypischen“ Stämme werden bei einwandfreier Untersuchungsmethodik, namentlich bei Verwendung durchaus zusagender Nährböden und Heranziehung größerer Reihen beim Tierversuch sehr selten gefunden. Im Zweifelsfalle ist besonders darauf

zu achten, ob nicht, wie dies schon verschiedentlich (z. B. von *Kossel, Weber* und *Heuss* und von *Griffith*) beobachtet wurde, eine Mischinfektion mit verschiedenen Bazillentypen vorliegt. *Weber* und *Steffenhagen* haben bei einem Knaben, der an einer durch bovine Tuberkelbazillen hervorgerufenen Knochentuberkulose der Mittelhand litt, $10^1/_2$ Jahre lang die Eigenart der aus dem Eiter gewonnenen Kulturen sorgfältig verfolgt. Die Bazillen hatten trotz der langen Wucherung im menschlichen Körper völlig ihren bovinen Charakter bewahrt, ohne daß irgendwelche Anpassungs- oder Umwandlungserscheinungen bemerkbar wurden. Auch die von verschiedenen Seiten aufgestellten Behauptungen, daß es auf experimentellem Wege durch wiederholte Tierpassagen oder Züchtung auf besonderen Nährböden gelungen sei, die biologischen Eigenschaften bestimmter Typen des Tuberkelbazillus dauernd und erheblich zu verändern, konnten einer strengen Kritik nicht standhalten.

Menschliche Tuberkulose.

Auf die klinischen Erscheinungen der menschlichen Tuberkulose und die pathologisch-anatomischen Befunde näher einzugehen, ist hier nicht der Ort. Sie sind bekanntlich je nach dem Sitz der Erkrankung und der Ausbreitung und Schwere des Leidens so mannigfaltig, daß schon aus diesem Grunde eine auch nur kürzere Besprechung zu weit führen würde. Es gibt kein Organ und kein Gewebe des Körpers, in dem sich nicht Tuberkulose entwickeln könnte. Aber gewisse Organe werden mit Vorliebe Sitz der Erkrankung. Die häufigsten Formen der Tuberkulose sind die Lungen- und Kehlkopfschwindsucht, ferner die Drüsentuberkulose, die Knochen- und Gelenktuberkulose, die Tuberkulose des Urogenitalapparates, die Tuberkulose des Gehirns und der Meningen, der Pleura und des Peritoneums, die Darmtuberkulose und die Hauttuberkulose. Andere Organe, z. B. die Schilddrüse, die Leber, Milz, Nebennieren und Pankreas, werden, wenn es sich nicht um eine miliare Aussaat handelt, relativ selten von Tuberkulose befallen. Die akute Miliartuberkulose kommt, wie zuerst *Weigert* feststellte, stets durch einen Einbruch größerer Mengen von Tuberkelbazillen, z. B. aus verkästen Drüsen, direkt in das Blutgefäßsystem zustande (s. S. 733).

Infektionswege.

Als **Eintrittspforten der Erreger** in den menschlichen Körper kommen die Schleimhäute des Respirationstraktus, ferner die Schleimhäute des Verdauungstraktus und schließlich die Haut in Betracht. Auf welchem von diesen Wegen die Infektion am häufigsten erfolgt, darüber herrschen noch wesentliche Meinungsverschiedenheiten.

Die auffallende Häufigkeit, mit der bei der Obduktion die Lunge als Sitz der alleinigen oder der am weitesten fortgeschrittenen tuberkulösen Veränderungen festgestellt wird, hatte schon seit langer Zeit die auch durch die Ergebnisse der Tierversuche gestützte Annahme begründet, daß der Erreger der Infektion mit der Atemluft in die Lunge eindringe und hier zur ersten Ansiedlung komme. Dieser Auffassung trat im Jahre 1903 *v. Behring* mit der Behauptung entgegen, daß wesentlich häufiger das Eindringen der Tuberkelbazillen vom Darmkanal aus erfolge. Er stellte die Hypothese auf, die Darmschleimhaut der Säuglinge sei, besonders in den ersten Lebensmonaten, in hohem Grade für Bakterien durchlässig. Infolgedessen sollen

Tuberkelbazillen, mit der Milch tuberkulöser Kühe — eine Artverschiedenheit der menschlichen und der Rindertuberkelbazillen leugnete dieser Autor bekanntlich — dem Kinde einverleibt, nicht zu einer primären Infektion des Intestinaltraktus führen, sondern in die inneren Organe, namentlich Lunge und Lymphdrüsen verschleppt werden. Ferner sollen die Mesenterialdrüsen junger Individuen — im Gegensatz zu denen Erwachsener — eingedrungene Tuberkelbazillen nicht wie ein Filter zurückhalten und deshalb nicht tuberkulös erkranken. Eine destruktive Tätigkeit im Organismus sollen die Tuberkuloseerreger nach *v. Behring* unter Umständen erst nach jahrelanger Latenz entfalten. Die Tuberkulose des späteren Alters sei „das Ende eines Liedes, dessen Anfang dem Kranken schon an der Wiege gesungen sei".

Auf Grund dieser Behauptungen wurden überall von neuem umfangreiche Untersuchungen aufgenommen, die eine Klärung der Frage über den häufigsten Infektionsweg bezweckten. Sie haben zwar, wie schon erwähnt, zu einer Übereinstimmung der Anschauungen nicht geführt, aber die große Mehrzahl der Autoren, unter ihnen *Koch, Flügge, Löffler, Gaffky,* hat die *Behring*schen Hypothesen und Behauptungen nicht anerkannt. Wir wollen im folgenden auf den Standpunkt, den die Rufer im Streite auf Grund ihrer pathologischen Untersuchungen und ihrer Tierexperimente in dieser Frage einnehmen, etwas näher eingehen.

Die Mehrzahl der Autoren vertritt auch heute noch den Standpunkt, daß die Inhalation der Tuberkelbazillen (Typus humanus) mit der Atmungsluft den für den Menschen bei weitem häufigsten Infektionsweg darstellt. Als eifrigster Verfechter dieser Anschauung muß *Flügge* gelten, der mit seiner Schule durch sehr eingehende Untersuchungen die Lehre von der „Tröpfcheninfektion", auf die wir später noch zurückkommen wollen, begründet hat. Aus seinen Experimenten geht einwandfrei hervor, daß die Tuberkelbazillen von den Phthisikern, die an offener Tuberkulose leiden und daher häufig Tuberkelbazillen im Rachen und Mund haben, mit feinsten Tröpfchen beim Husten, Niesen, Sprechen in die Außenwelt geschleudert werden. Die infektiösen Tröpfchen bleiben verhältnismäßig lange schweben und können in diesem Zustand mit der Luft, in der sie häufig genug durch den Tierversuch nachgewiesen wurden, von gesunden Menschen eingeatmet werden und auf diese Weise, wie Inhalationsversuche gezeigt haben, bis in die feinsten Bronchiolen und in die Alveolen gelangen.

Der Inhalationstheorie gegenüber hat man besonders eingewendet, daß die Einatmung verstäubten tuberkelbazillenhaltigen Sputums bei Tieren stets eine multiple Entstehung von Tuberkeln in der Lunge im Gefolge habe. Diese Behauptung trifft jedoch nur soweit zu, als sehr dichte Aufschwemmungen der Tuberkuloseerreger diesen Effekt hervorrufen. Sobald man aber den natürlichen Verhältnissen entsprechend ein Material inhalieren läßt, das nur wenige Tuberkelbazillen enthält, sieht man bei den Versuchstieren auch isolierte tuberkulöse Herde entstehen, die ganz ähnlich wie bei der menschlichen Lungentuberkulose in käsige Pneumonie und Kavernenbildung übergehen.

Die Gefährlichkeit der Inhalation tuberkelbazillenhaltigen Materiales, die *Koch* und *Cornet* bereits bei ihren grundlegenden Versuchen dargetan hatten, wird besonders deutlich illustriert durch das Ergebnis der eingehenden Untersuchungen, die unter *Flügges* Leitung *Findel* ausgeführt hat. Dieser stellte an einem Material von 87 Meerschweinchen unter genauer Berechnung der Infektionsdosen fest, daß die Inhalation selbst von wenigen — erwiesenermaßen weniger als 50 — Tuberkelbazillen regelmäßig Lungentuberkulose hervorruft, daß man bei jungen Tieren, die

noch empfänglicher sind als ältere, auch von dem Haften eines einzigen Bazillus in der Lunge eine Infektion erwarten kann. Bei der Verfütterung hingegen kamen Dosen von 19100—382000 Bazillen zur Anwendung. Bei keinem der 14 auf diese Weise der Infektion ausgesetzten Meerschweinchen wurden irgendwelche Befunde erzielt, die auf Tuberkulose hinwiesen, obwohl die Tiere bis zu 174 Tagen beobachtet wurden. Eine Tuberkuloseinfektion von seiten des Magendarmkanales ließ sich erst bei Verfütterung von 10 *mg* Kulturmasse (= etwa 35000000 Bazillen) erreichen. Danach würde die zur Infektion auf dem Wege der Fütterung erforderliche Bazillenmenge rund 6000000mal so groß sein als die tödliche Inhalationsdosis. Diese Angaben von *Findel* sind von *Laffert* unter *Kolle*s Leitung an einer großen Anzahl von Meerschweinchen, Katzen und Hunden durchaus bestätigt worden.

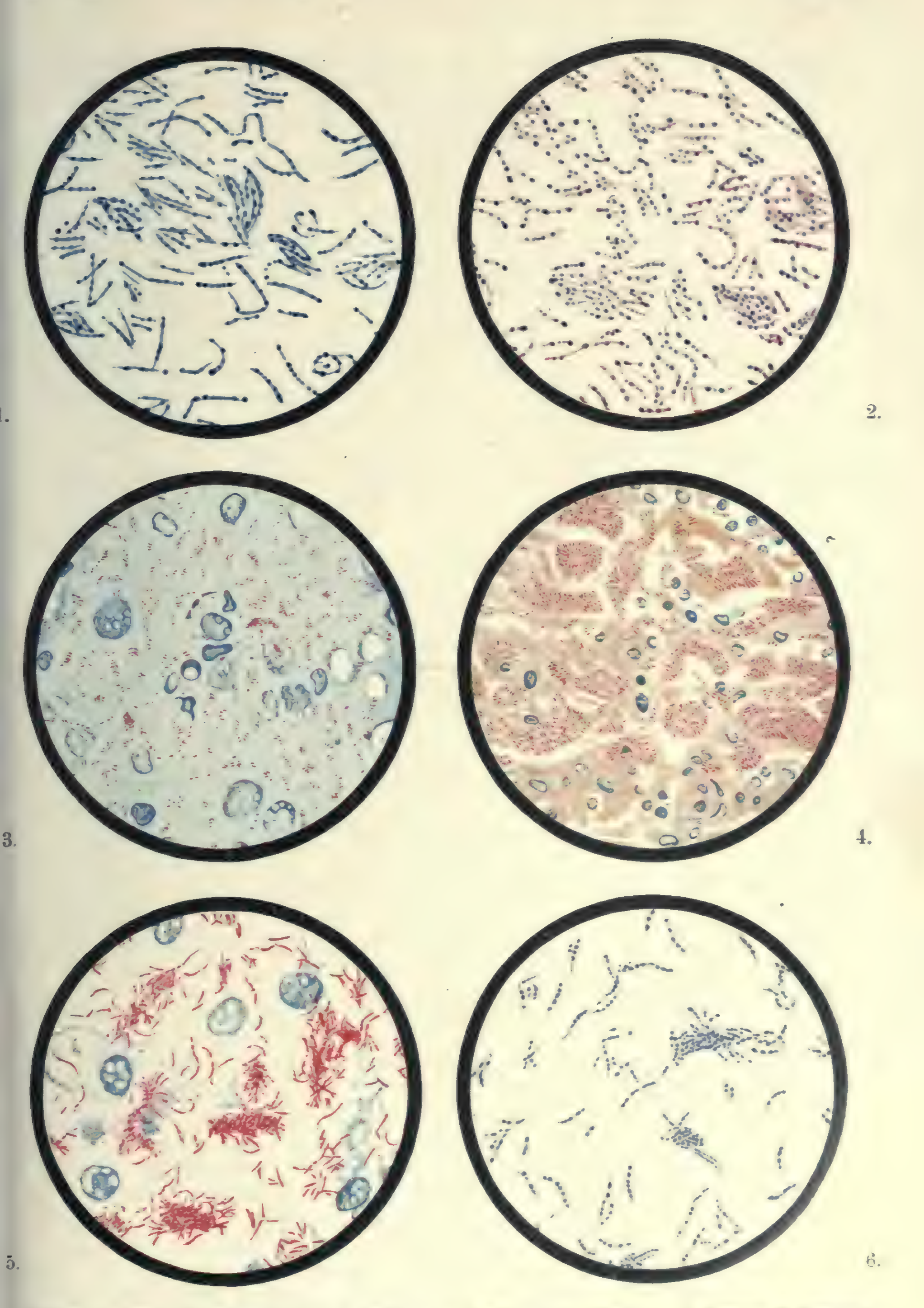
Zu ähnlichen Ergebnissen führten Versuche, die *Pfeiffer* und *Friedberger* ebenfalls an Meerschweinchen anstellten. Hier wiesen von 29 Tieren, die im günstigsten Falle eine weit unter 3000 gelegene Zahl von Tuberkelbazillen durch Inhalation aufgenommen hatten, 22 Lungentuberkulose — fast ausschließlich nur spärliche Tuberkel! — auf. Nur einmal wurde eine isolierte Bronchialdrüsentuberkulose ohne Lungentuberkel beobachtet. In 15 Fällen wurde neben den Lungenherden eine generalisierte Tuberkulose festgestellt, in keinem einzigen Falle dagegen eine tuberkulöse Erkrankung der Mesenterialdrüsen und des Darmes. Auch aus diesen Ergebnissen geht deutlich hervor, daß die aus der Kulturaufschwemmung versprayten Tuberkelbazillen durch die Atmungsluft direkt in die Lunge transportiert werden, denn überall waren die Veränderungen in der Lunge am weitesten vorgeschritten. Bei den Fütterungsversuchen, bei denen stets über 3000000 Tuberkelbazillen mit der Schlundsonde in den Magen gebracht wurden, wurde unter 28 Tieren nur bei 4 eine Lungentuberkulose konstatiert, die in 2 Fällen mit Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen war, daß beim Herausziehen der Schlundsonde tuberkelbazillenhaltige Flüssigkeit in die oberen Luftwege gelangte und in die Lunge aspiriert wurde. In 24 von 28 Fällen waren die Lungen und Bronchialdrüsen frei von Tuberkulose, und in 21 Fällen waren Spuren einer tuberkulösen Infektion im Körper überhaupt nicht zu entdecken.

Mit diesen Ergebnissen der Tierversuche stimmen auch die an einem großen Leichenmateriale bei der Obduktion von Phthisikern gesammelten Erfahrungen von *Ribbert, v. Schrötter, Heller* u. a. durchaus überein, die erkennen lassen, daß in der bei weitem größten Mehrzahl der Fälle die Lunge den primären Sitz der Infektion bildet.

Unter den Anhängern der *v. Behring*schen Anschauung über das Zustandekommen der tuberkulösen Infektion ist vor allem *Calmette* und seine Schule zu nennen.

Calmette leugnet die Möglichkeit einer Inhalationsinfektion zwar nicht völlig, ist aber der Ansicht, daß „fast alle internen Lokalisationen der Tuberkulose intestinalen Ursprunges seien“. Als er Rindertuberkelbazillen mit der Schlundsonde in den Magen von Ziegen brachte, fand er bei jungen Tieren die ausgesprochensten Veränderungen in den Mesenterialdrüsen, bei älteren Tieren dagegen in den Lungen. Er erklärt dieses Verhalten durch die verschiedene Durchlässigkeit der Lymphdrüsen in den verschiedenen Altersperioden. Wie aber *Weber* betont, dürfte der Hauptgrund für die Entstehung der Lungentuberkulose der sein, daß die älteren Tiere wiederkäuen und dadurch oft und leicht zur Aspiration der mit dem Futter aus dem Magen emporgebrachten Tuberkelbazillen, also zu einer direkten Infektion der Lungen Gelegenheit haben. Weiterhin stützt sich *Calmette* besonders auf Versuche, in denen ihm durch Einverleibung von Kohlepartikelchen, Tusche usw. angeblich der Nachweis gelungen ist, daß die Lungenanthrakose auf intestinalem Wege entsteht. Diese Anthrakoseversuche wurden von *Calmette* und seinen Anhängern gerade deshalb als eine der stärksten Stützen für die Theorie der intestinalen Entstehung der Tuberkulose betrachtet, weil es sich bei der Ablagerung der Kohlepartikelchen nicht um lebende infektiöse Elemente, sondern um totes, nicht infektiöses Material handelt.

Die Angaben von *Calmette* und seinen Schülern sind durch einwandfreie Experimente von *Nieuwenhuyse, Kuss* und *Lobstein, Beitzke* und auch durch die Ergebnisse großer Versuchsreihen widerlegt worden, die *Heller* und *Wolkenstein* im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten angestellt haben. Von den letztgenannten Autoren wurde nach Verfütterung selbst großer Mengen von Kohle



1. Granula in Tuberkelbazillen (Reinkultur). Färbung nach *Much*. Vergr. 1500:1. — 2. Granula in Tuberkelbazillen (Reinkultur). Färbung nach *Weiß*. Vergr. 1500 : 1. — 3. Säurefeste Enteritisbakterien im Ausstrichpräparat. — 4. Enteritisbakterien. (Schnitt durch die Darmwand.) — 5. Hühnertuberkelbazillen. Ausstrichpräparat aus Leber. Färbung nach *Ziehl*. — 6. Hühnertuberkelbazillen aus Reinkultur. Färbung nach *Gram*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



niemals eine solche Anthrakose gefunden, wie sie nach Inhalation kleinster Mengen Kohlenstaubes bei Tieren leicht erzeugt werden kann. Nur bei ganz vereinzelten, durch die Sonde mit Kohlenstaub gefütterten Tieren fanden sich kleine Pigmentherde in der Lunge, deren Entstehung nach *Ficker* auf Inhalation kleinster, im Rachen verteilter Tröpfchen zurückzuführen ist. Später hat *Calmette*, beeinflußt durch die zahlreichen einwandfreien Inhalationsversuche der genannten Autoren, seinen Standpunkt zugunsten der Inhalationstheorie etwas verschoben.

Weichselbaum und seine Schüler, unter denen besonders *Bartel*, *Neumann* und *Spieler* zu nennen sind, stehen in ihren Anschauungen denen *Calmettes* ziemlich nahe. Auch sie bekennen sich zu der Ansicht, daß der Digestionstraktus beim Menschen die häufigste Eintrittspforte für den Tuberkelbazillus darstellt, und begründen sie durch die Ergebnisse ihrer Tierversuche folgendermaßen: Die Wirkung der Tuberkelbazillen im tierischen Organismus besteht nicht nur in jenen Veränderungen, die man allgemein als spezifisch-tuberkulös bezeichnet, sondern sie kann sich auch in einer einfach lymphoiden Hyperplasie äußern. Dieses „lymphoide Stadium" der Infektion geht dem Stadium der spezifisch-tuberkulösen Veränderungen voraus (Latenzstadium), kann das gesamte regionäre Lymphdrüsensystem des Verdauungs- und Respirationstraktus betreffen und von wechselnder Dauer sein.

Die Existenz eines solchen Stadiums ist von großem Einfluß auf die Beurteilung der Frage nach den häufigsten Angriffspunkten und Invasionspforten des Tuberkelbazillus. Man darf nicht, wie die meisten Autoren es tun, lediglich nach den makroskopischen Obduktionsbefunden beurteilen, ob ein Gewebe tuberkulös infiziert ist, sondern muß die Frage durch mikroskopische Untersuchung und Verimpfung auf Tiere entscheiden. *Bartel* und *Spieler* fanden bei ihren Fütterungsversuchen die verschiedenen lymphatischen Gewebsgruppen, wenn sie das lymphoide Stadium berücksichtigten, in folgender Häufigkeit infiziert: Tonsillen und Umgebung 11·7%, Halslymphdrüsen 58·8%, Bronchialdrüsen 52·9%, Gekrösedrüsen 100%. Sie nehmen an, daß der Transport der Tuberkelbazillen von Gekröse- und Halslymphdrüsen entweder auf rein lymphogenem Wege erfolge oder aber durch den Ductus thoracicus und die Blutbahn. In den Hals- und Gekrösedrüsen ist das lymphoide Stadium deutlicher ausgeprägt als in den Bronchialdrüsen, und die ersteren haben im manifesten Stadium nicht jene absolute Tendenz zur starken Schwellung und konstanten Verkäsung wie letztere. Die Erkrankung der Bronchialdrüsen und der Lunge ist deshalb nur scheinbar stets die ältere, weil diese Organe einen locus minoris resistentiae für die Infektion darstellen. Die besondere Empfänglichkeit der Bronchialdrüsen und der Lungen gegenüber jedweder tuberkulösen Infektion, nicht nur der direkten (durch Inhalation), sondern auch der lympho- und hämatogenen, hatte übrigens schon früher *Orth* betont. Auch *Bongert* hat durch Tierexperimente weitere Stützpunkte für diese Ansicht geliefert und die besondere Disposition der Lungen dadurch erklärt, daß in ihnen die Gesamtmenge des venösen Blutes zirkuliert, nachdem es kurz zuvor die aus dem ganzen Lymphgefäßsystem zugeführten Infektionserreger aufgenommen hat.

Weichselbaum faßt seinen Standpunkt mit folgenden Worten zusammen: „Die durch *v. Behring* aufgerollte Streitfrage können wir zwar noch nicht endgültig entscheiden, aber schon jetzt können wir behaupten, daß die Fütterungstuberkulose beim Menschen, besonders im Kindesalter, viel häufiger vorkommt, als bis vor kurzem die meisten Forscher geglaubt haben. Bei diesem Infektionsmodus kann das Eindringen der Tuberkelbazillen nicht nur vom Magen und Darme, sondern auch von der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle aus, und zwar gleichzeitig von allen diesen Stellen erfolgen, gleichgültig, ob die Bazillen mit der Nahrung und sonstigen Ingesta oder mit der Atemluft oder auf andere Weise in die genannten Höhlen gekommen sind. In den Schleimhäuten und auch in den regionären Lymphdrüsen braucht es

nicht sogleich oder überhaupt nicht zu manifesten bzw. spezifisch-tuberkulösen Veränderungen zu kommen, sondern die Wirkung der Tuberkelbazillen kann sich zunächst in der Erzeugung der sogenannten lymphoiden Tuberkulose äußern, deren Dauer verschieden lang sein kann, und die schließlich entweder ganz zurückgeht oder nach erneuter Infektion, aber auch ohne eine solche, zu spezifisch-tuberkulösen bzw. manifesten Veränderungen führt, sei es an den Eingangspforten oder in den Lungen und Bronchialdrüsen oder in anderen Organen."

Schließlich muß noch eine weitere Hypothese erwähnt werden, die von den bisher besprochenen wesentlich abweicht. *Aufrecht* hat aus seinen histologischen Untersuchungen gefolgert, daß der einzig gesicherte Weg der Tuberkelbazillen zur Lunge von den Tonsillen aus über die Halslymphdrüsen führe. Diese Ansicht hat nie überzeugte Anhänger gefunden. *Bandelier* fand bei genauesten Untersuchungen der Tonsillen von Phthisikern nur in $8^0/_0$ der Fälle tuberkulöse Veränderungen, und zwar fast nur bei vorgeschrittenen Fällen von Lungentuberkulose, in denen also mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden mußte, daß die Erkrankung der Mandeln sekundär durch Sputuminfektion entstanden war. Die exakten anatomischen Untersuchungen von *Beitzke, Most, Hart* u. a. haben mit Sicherheit erwiesen, daß es Lymphbahnen, die aus dem Halslymphgebiet und speziell aus der Tonsillargegend und von den tiefen Zervikaldrüsen direkt zur Pleurakuppe oder Lungenspitze hinabführen, ebensowenig gibt wie direkte Verbindungen zwischen den tracheobronchialen und den mediastinalen Lymphdrüsen, die immer wieder zur Erklärung der angeblich durch intestinale Infektion entstehenden Lungentuberkulose herangezogen werden.

Überblicken wir die hier in ihren Grundzügen skizzierten verschiedenen Theorien über die Entstehung der menschlichen Tuberkulose, so werden wir gut tun, nicht in Extreme und Schematismus zu verfallen und bei der Beurteilung des einzelnen Falles jedenfalls, wie dies auch *Flügge* fordert, der Infektionsgelegenheit weitgehendste Beachtung zu schenken. Bietet sich Gelegenheit zur Aufnahme von Tuberkelbazillen in den Darm sehr häufig, dagegen zur Aufnahme durch Inhalation selten oder gar nicht, so verliert der letztere Weg trotz seiner im Experiment erwiesenen weit größeren Gefährlichkeit unter Umständen an praktischer Bedeutung. Die Perlsucht der Rinder wird sicher gelegentlich auf den Menschen durch infizierte Milch usw. übertragen und kann dann zu Drüsen-, Knochen- und Hauttuberkulose führen. Daß aber Lungentuberkulose auf diese Weise wenn überhaupt, dann nur äußerst selten entstehen kann, wird durch die früher (S. 718) erwähnten Versuche mit den bei Lungentuberkulose gezüchteten Kulturen bewiesen. Für die Entstehung der menschlichen Lungentuberkulose aber muß die Inhalation nicht nur als die natürlichste und häufigste Infektionsform, sondern auch als die experimentell am sichersten gestützte gelten. Darin stimmen jedenfalls alle experimentell arbeitenden Forscher überein, daß die Menge des Virus, die zum Zustandekommen einer intestinalen Tuberkuloseinfektion notwendig ist, um ein Tausend- oder gar Millionenfaches größer sein muß, als die bei Inhalation infektiöse. Dadurch erklärt sich auch die Seltenheit der intestinalen Infektion beim Menschen, der glücklicherweise nur ganz ausnahmsweise Millionen von Tuberkelbazillen mit der Nahrung aufnimmt.

Lungentuberkulose.

Wenden wir uns nun zu der Häufigkeit und der Art, in der die einzelnen Organe des Körpers von der tuberkulösen Infektion befallen werden, so erkrankt die **Lunge** wohl deshalb von allen Organen am

häufigsten primär, weil hier bei der weiten Verbreitung der Schwindsucht die Infektionsgelegenheit infolge der Einatmung der Erreger die größte ist. Aber nicht nur für die aërogene Tuberkulose müssen wir eine besondere Empfänglichkeit der Lunge annehmen, sondern, wie schon besprochen wurde, auch für die lympho- und hämatogene Form der Infektion. Die oberen Luftwege sind, abgesehen von den später zu nennenden Stellen, durch ihr Epithel und den Flimmerstrom besser geschützt und können etwa eingedrungene Keime eher eliminieren als die Schleimhäute der feinsten Bronchien und Alveolen. Daß sich der tuberkulöse Prozeß in der Regel in der Lungenspitze lokalisiert, diese allgemein anerkannte Erfahrungstatsache ist durch mechanische Momente begründet. Die Spitze wird schlechter ventiliert, sie atmet nach Untersuchungen von *Hanau* gut ein, aber die Exspiration ist eine schlechte. Infolge der weniger ausgiebigen Exspiration werden eingedrungene Teilchen aus ihr weniger sicher herausgeschafft, als aus anderen Teilen der Lunge. Man findet daher, daß auch gewöhnlicher Staub und Ruß in den Spitzen der Lunge in verhältnismäßig größeren Massen abgelagert wird, als in den tiefer gelegenen Partien.

Weitere Aufschlüsse über die Ursache der Erscheinung, daß die Lungenspitzen zuerst und vorwiegend tuberkulös infiziert werden, haben uns die Untersuchungen von *Freund, Birch-Hirschfeld, Schmorl* und *Hart* gebracht. Schon im Jahre 1858 hatte *W. A. Freund* festgestellt, daß die durch eine scheidenförmige Verknöcherung des ersten Rippenknorpels entstehende „Stenose der oberen Thoraxapertur" sehr häufig bei Kranken gefunden wird, die an einer von der Lungenspitze ausgehenden Tuberkulose zugrunde gingen, und er hatte angenommen, daß daraus eine Wachstumshemmung der ersten Rippe und weiterhin die Ausbildung des sogenannten „Habitus phthisicus" resultiere. *Birch-Hirschfeld* hatte weiterhin gefunden, daß in tuberkulös erkrankten Lungen meist die Verzweigungen des hinteren subapikalen Bronchus auffallend zusammengedrängt, in den Endästen oft geradezu verbogen sind, und daß häufig gerade im Bereiche dieses Bronchus die Schleimhauttuberkulose beginnt. Die Befunde von *Freund* und *Birch-Hirschfeld* konnten von *Schmorl* bestätigt und erweitert werden.

Hart hat an einem großen Leichenmateriale diese Beobachtungen systematisch nachgeprüft. Er fand unter 125 Fällen progredienter Lungenphthise bei nicht weniger als 62·4% eine abnorme Kürze des ersten Rippenknorpels und sieht als deren Folgezustand den Tiefstand des Brustbeines, das Herabsinken und die Abflachung des ganzen Brustkorbes (phthisischer Thorax) an. Durch diese Anomalie des Thorax werden Funktionsstörungen der inspiratorischen und exspiratorischen Bewegungen der oberen Rippen bedingt. Weiterhin stellte *Hart* sehr häufig einen durch die Stenosierung der oberen Brustapertur bedingten, abnorm steilen Verlauf der ersten Rippe fest, der sehr wohl zu den von *Birch-Hirschfeld* und *Schmorl* beschriebenen Raumbeschränkungen der Lungenspitze Veranlassung geben kann. Bei jugendlichen Personen, bei denen die ersten Rippenknorpel verknöchert und abnorm kurz waren, ließ sich auch eine besonders auffallende Anthrakose der Lungenspitzen nachweisen, sodaß man wohl annehmen kann, daß jene Veränderungen ebenso wie zur Ablagerung von Kohlenstaub, so auch zur Ansiedlung von Tuberkelbazillen in der Lungenspitze ein disponierendes Moment abgeben.

Andere Autoren, in neuerer Zeit besonders *Kretz* und *Wenckebach*, wollen dagegen eine sog. anatomische Disposition der Lungenspitzen infolge Thoraxanomalien nicht anerkennen. *Bacmeister* vertritt die An-

sicht, daß die durch Lebensweise, Berufstätigkeit oder Muskelschwäche bedingte Senkung der Aperturebene und Beengung der Lungenspitzen wahrscheinlich eine noch größere Rolle spielt, als die durch anatomische Veränderungen hervorgerufenen Anomalien des ersten Rippenringes. Es leuchtet ein, daß alle Momente, die zu einer räumlichen Beengung der Spitzen führen, im Sinne einer mechanischen Disposition wirksam sein können, die angeborenen sowohl wie die sekundär erworbenen und vor allem die funktionellen.

Bacmeister hat durch exakte Tierversuche nachgewiesen, daß die Lungenphthise ebenso wie durch aërogene Infektion auch auf hämatogenem Wege entstehen kann. Er konnte bei Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen feststellen, daß Tuberkelbazillen, die entweder direkt in die Blutbahn einverleibt oder von einem im Körper befindlichen älteren tuberkulösen Herd durch das Blut verschleppt wurden, im Gebiete der Lungenspitzen die Gefäße verließen, in die Lymphspalten der Gefäßwand übertraten und sich im perivaskulären Lymphgewebe ansiedelten. Durch Fortwucherung von dort aus bildeten sich die gleichen histologischen Veränderungen der beginnenden Lungenphthise, wie sie bei aërogener Infektion des Kaninchens vom peribronchialen Lymphgewebe aus zu erzielen waren.

Während die Frage der Disposition durch die Forschungen von *Freund, Hart, Kretz, Wenckebach, Bacmeister* eine gewisse Klärung erfahren hat, ist, wie *Aschoff* betont, das Problem der Entwicklung der verschiedenen Formen der Lungentuberkulose, soweit sie sich anatomisch und — dadurch vielleicht wesentlich mitbedingt — klinisch erkennen läßt, noch in vollem Fluß.

Hiermit steht auch die Frage des Verlaufes der Lungentuberkulose insofern in Zusammenhang, als nach Ansicht mancher Forscher der anatomische Sitz der Infektion Wechselbeziehungen zu den Reaktionsformen des infizierten Organismus aufweist. Die Pathologen unterscheiden zwei Formen dieser Reaktion des infizierten Körpers, die produktive und exsudative, die sich entweder rein oder aber gemischt nebeneinander entwickeln. Bei der produktiven Form sollen vorwiegend die von den Bazillen selbst erzeugten Reize, bei der exsudativen die von den Bazillen gelieferten Toxine die Reaktion bestimmen. Die Produkte beider Formen können der Verkäsung oder der zirrhotischen Verhärtung verfallen; zu ersterer kommt es bei der exsudativen Form, zu letzterer bei der produktiven Form am häufigsten. In allen Stadien dieser Prozesse können die Heilungsvorgänge einsetzen. Der Beginn dieser Reparationsvorgänge macht sich durch einen Stillstand der exsudativen, produktiven oder verkäsenden Prozesse kenntlich. Bei vollem Erfolg der Reparationsbestrebungen des Organismus kommt es zur Heilung, die eine vollständige oder relative sein kann. Neben dem Verhalten des infizierten Organismus ist für den Verlauf und Erfolg dieser Heilungsbestrebungen des Körpers die Virulenz und Menge der eingedrungenen Tuberkelbazillen und der Umfang des infizierten Gewebes von Bedeutung.

In jedem tuberkulös infizierten Gewebe lassen sich die Reparationsvorgänge auch anatomisch erkennen. Bei der exsudativen Form bestehen sie in Resorption der serofibrinösen Massen, die vorher einer Lösung unterliegen. Sind die Exsudate aber bereits verkäst, so erfolgt meistens keine Resorption, sondern ein Durchbruch der erweichten, verkästen Massen, die von spezifischem Granulationsgewebe umgeben sind, in geeignete Abfuhrstellen, z. B. in Bronchien. Das Granulations-

gewebe unterliegt nach der Entfernung der käsigen Massen der Umwandlung in hyalin-fibröses Narbengewebe. Bei den produktivtuberkulösen Formen entsteht aus den Epitheloidzellen ein spezifisches hyalinfibrinöses Narbengewebe. Um dieses bildet sich unter Beteiligung des umgebenden gesunden Lungengewebes eine gewöhnliche Narbe, während die verkästen oder nicht resorbierten, von dem Narbengewebe eingeschlossenen Massen der Eindickung und Verkalkung verfallen. Erfolgt diese Eindickung und Verkalkung der verkästen Massen nicht, sondern eine Erweichung, so kommt es zur Bildung von Kavernen (*Aschoff*).

Bei der Frage der Heilbarkeit der tuberkulösen Infektion ist die wichtige Tatsache zu besprechen, daß in allen durch die eben geschilderten Vorgänge entstandenen Krankheitsprodukten, in Narben, Kalkkonkrementen und Granulationen, sich virulente Tuberkelbazillen jahrelang halten und zur Neuausbreitung des tuberkulösen Prozesses, zu Rezidiven führen können. Der natürliche Heilungsprozeß der Tuberkulose wird weiter durch interkurrierende Krankheiten, durch Mischinfektion und den Sitz des Primärinfektes mitbeeinflußt.

Dieser scheint mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit vom Lebensalter der Infizierten insofern abzuhängen, als wir zwei verschiedene Ablaufsformen der Lungentuberkulose, die Lungentuberkulose des Kindes und diejenige des Erwachsenen voneinander trennen müssen. *Aschoff* präzisiert sie in folgender Weise: „Die kindliche Phthise ist durch die unregelmäßige Lokalisation, durch die starke Mitbeteiligung der Drüsen und die große Neigung zur Generalisation, die andere durch den Ausgang vom Spitzen- und Obergeschoß, durch die vorwiegende Beschränkung auf die Lunge, das Zurücktreten der Lymphdrüsenerkrankungen und der generalisierenden Prozesse charakterisiert.“ *Ranke*, dem sich *Aschoff* anschließt, hat eine „immunbiologische“ Differenzierung dieser verschiedenen Ablaufsformen der Lungentuberkulose versucht und drei Perioden des Ablaufes der Infektion angenommen: den Primäraffekt bzw. Primärkomplex, zweitens die Periode der allergischen bzw. anaphylaktischen Abwehrreaktionen und die Periode der relativen Immunität. Die Primäraffekte oder besser Primärkomplexe und die allergischen Formen der Tuberkulose werden am meisten im Kindesalter bis zur Pubertätszeit beobachtet und zeichnen sich durch den unregelmäßigen Sitz und die lobulär-exsudativen, zu rascher Verkäsung neigenden Prozesse aus. Beim Primärkomplex ist die Heilungstendenz der Infektion sehr groß und durch raschen Stillstand der Prozesse mit Narbenbildung und Verkalkung gekennzeichnet. Erfolgt diese Ausheilung des Primäraffektes nicht, so kommt es zur Generalisierung infolge endogener Ausbreitung bzw. Reinfektion (negative Allergie) in Form der Miliartuberkulose.

Die isolierte Lungentuberkulose ist nach *Aschoff* der Ausdruck einer positiven Allergie im Sinne einer relativen Immunität. Sie entsteht meistens durch exogene oder endogene Reinfektion auf dem Wege der Inhalation oder Aspiration. Da fast stets, auch bei ausgeheilten Prozessen, lebende Tuberkelbazillen in den alten pathologischen Produkten bleiben, ist sie auch als Ausdruck einer Infektionsimmunität aufzufassen. Die relative Immunität wird durch Neuinfektion durchbrochen. An Stelle des kompensierten Infektes tritt die Dekompensation. Dieser Reinfektionsprozeß verläuft in produktiver Form,

neigt zu chronischem Verlauf, zur Vernarbung und zur Verkalkung der käsig erweichten Zentren der knotigen Produkte. Da, wo die Reaktionen nicht zur Heilung führen, entstehen besonders häufig Kavernen.

Hiernach ist also nicht der Sitz der Primäraffekte und Reinfekte oder die Ausbreitung der tuberkulösen Prozesse, sondern der mit immunbiologischen, zum größten Teil noch unbekannten Vorgängen in Zusammenhang stehende Verlaufscharakter der tuberkulösen Veränderungen das Wesentliche.

Diese Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung der letzten Dezennien bilden eine Ergänzung der ätiologischen und immunbiologischen Erfahrungen, indem sie anatomische Belege für die verschiedenen Phasen der durch den Tuberkelbazillus erzeugten Infektion beibringen. Bis zur Auffindung eines die Krankheitserreger direkt oder indirekt ätiotrop angreifenden und sicher beseitigenden Mittels werden die auf Unterstützung der natürlichen Heilungsvorgänge zielenden Heilmethoden (Tuberkulinbehandlung, physikalische, diätetische, Licht- und Röntgenbehandlung) das Handeln des Phthisiotherapeuten bestimmen müssen. *Aschoff* hat namentlich die Bedeutung der Tuberkelbildung neu präzisiert, insofern als er zeigte, daß dieses anatomische Merkmal nicht für alle Stadien der Infektion mit Tuberkelbazillen charakteristisch ist. Der Tuberkelknoten ist nur für bestimmte Stadien und Formen der tuberkulösen Infektion charakteristisch, etwa wie das Gumma für die Tertiärperiode der Syphilis. In den Frühstadien der Tuberkuloseinfektion fehlen häufig Tuberkel. *Aschoff* schlägt deshalb auch vor, den Ausdruck „Phthise“ (Schwindsucht) als ätiologische Benennung der Infektion mit den *Koch*schen Bazillen wieder einzuführen. Ob das wünschenswert oder möglich ist, bleibe dahingestellt. Aber die *Aschoff*schen Angaben haben doch auch für die ätiologische Forschung und ätiologische Therapie das Gute, daß sie auf die von den Bakteriologen stets betonte ätiologische Einheit aller durch den Tuberkelbazillus verursachten Krankheitsbilder auch vom Standpunkt des pathologischen Anatomen hinweisen und die Entstehung der verschiedenen Formen der Infektion anatomisch und zugleich unter Verwertung der ätiologisch-biologischen Prozesse und der spezifisch-immunisatorischen Reaktionen (Allergie) des durch den Tuberkelbazillus infizierten Organismus verständlich zu machen suchen. Das ist auch für die Tuberkulintherapie und das chemotherapeutische Studium der Infektionen mit *Koch*schen Bazillen wertvoll.

Kehlkopftuberkulose.

Die oberen Luftwege sind sehr viel seltener Sitz tuberkulöser Prozesse als die Lungen. Die Nasenschleimhaut ist infolge ihrer starken Schleimsekretion gegen das Haften der Tuberkelbazillen in hohem Grade geschützt. Von den Luftwegen erkrankt am häufigsten der **Kehlkopf.** Es kommen zweifellos, wenn auch selten, Fälle primärer Kehlkopftuberkulose vor, bei denen die mit der Inspirationsluft eindringenden Erreger, bevor sie in die tieferen Luftwege gelangen, im Kehlkopf abgefangen werden und einen günstigen Boden für ihre Ansiedlung finden. In den weitaus häufigsten Fällen ist die Kehlkopftuberkulose aber eine sekundäre, d. h. die Schleimhaut wird durch das Sekret der tuberkulösen Lunge, das beim Husten und Sprechen immer wieder den Kehlkopf passiert, infiziert. Die anatomischen Verhältnisse be-

dingen, daß die Tuberkelbazillen in dem faltigen und buchtigen Kehlkopf, der zudem an Stelle des Flimmerepithels stellenweise mit Pflasterepithel ausgekleidet ist, leichter haften als an der glatten Wand der Luftröhre.

Tuberkulose der Mandeln.

Nicht selten findet man auch eine tuberkulöse Erkrankung der **Gaumentonsillen** und der **Rachenmandel.** Verschiedene Autoren vertreten die Anschauung, daß diese Gebilde infolge ihres buchtigen Baues und der lockeren Beschaffenheit des lymphatischen Gewebes häufiger, als man früher glaubte, die Eintrittspforte des Tuberkelbazillus bilden, und daß namentlich bei der Halsdrüsentuberkulose dieser Infektionsweg auch dann anzunehmen sei, wenn primäre Veränderungen im Rachen nicht gefunden werden. Die schon (S. 726) erwähnten Untersuchungen von *Bandelier* beweisen indes, daß die Tonsillen in der Regel wohl sekundär infiziert werden.

Tuberkulose der Verdauungswege.

Vom **Digestionstraktus** aus kommt eine tuberkulöse Infektion des Menschen sehr viel seltener zustande als vom Respirationstraktus aus. Mundhöhle und Ösophagus setzen durch ihr resistentes Pflasterepithel dem Eindringen der Bazillen einen erheblichen Widerstand entgegen, und auch die Magenschleimhaut ist infolge der stark sauren Reaktion ihres Sekretes in erheblichem Grade geschützt. Dagegen finden die Tuberkelbazillen, die mit infizierten Nahrungsmitteln, z. B. bei Säuglingen mit der Milch der an Brustdrüsentuberkulose erkrankten Mütter und Ammen, dem Körper einverleibt oder aber, was weit häufiger der Fall ist, mit tuberkulösem Sputum verschluckt, in großen Mengen in den Darm gelangen, in dessen lymphatischen Apparaten eine Ansiedlungsstätte. Es entwickeln sich entweder Darmgeschwüre, oder aber die Bazillen durchdringen die Darmwand, ohne in ihr nachweisbare Läsionen zu erzeugen, und rufen erst in den Mesenterialdrüsen krankhafte Erscheinungen hervor. Für den kindlichen Darm scheint letzteres die Regel zu sein, denn wir finden bei Kindern nur äußerst selten tuberkulöse Darmgeschwüre, häufiger dagegen eine isolierte Mesenterialdrüsentuberkulose.

Drüsentuberkulose.

Damit kommen wir auf die Entstehung der **Drüsentuberkulose** überhaupt. Drüsentuberkulose ohne Beteiligung anderer Organe des Körpers kommt dadurch zustande, daß die Tuberkelbazillen die Schleimhäute — die Haut kommt hier weniger in Betracht —, ohne äußere Erscheinungen an der Invasionspforte zu hinterlassen, durchdringen und dann auf dem Lymphwege zu den regionären Drüsen oder aber durch das Blut von schon tuberkulös infizierten Drüsen in andere Drüsengruppen weitertransportiert werden, wo sie sich ansiedeln. Es gehört zum Zustandekommen der Drüsentuberkulose ein lockerer Bau der Schleimhäute, der eine leichte Durchgängigkeit zur Folge hat. Die Drüsentuberkulose ist deshalb hauptsächlich eine Krankheit des jugendlichen Alters, weil eben hier die genannten Vorbedingungen für ihr Zustandekommen in weit höherem Grade gegeben sind als beim Erwachsenen. *Wohlgemuth* fand, daß unter 100 Fällen von Drüsentuberkulose 68·15 den 10 ersten Lebensjahren und weitere 20 dem zweiten Lebensdezennium angehörten. Am häufigsten sind die Bronchialdrüsen befallen, ein Beweis dafür, daß auch im Kindesalter die Tuberkulose meist durch Einatmung der Erreger entsteht. Die Erkrankung der

Halsdrüsen wird in der Regel dadurch verursacht, daß Tuberkelbazillen von den Schleimhäuten der Mund- und Rachenhöhle aufgenommen werden. In vielen Fällen werden auch hier die Erreger mit der Atemluft auf die Schleimhäute gebracht, doch kommen zweifellos auch durch infizierte Nahrungsmittel und durch infizierte Finger nicht selten Infektionen zustande. *J. Koch* und *Möller* konnten auch im Tierversuch bei Kaninchen durch Fütterung isolierte Halsdrüsentuberkulose erzeugen. Daß man aber zur Erklärung der Genese in Fällen von Lymphdrüsentuberkulose mehr, wie dies bisher geschah, auch an den Blutweg denken muß, lehren die Untersuchungen *v. Baumgarten*s, der nach Injektion homogener Suspensionen von Tuberkelbazillen in die Karotis und Jugularis des Kaninchens sehr oft isolierte Drüseninfektionen auftreten sah.

Gaffky und *Rothe* untersuchten die Mesenterial- und Bronchialdrüsen von 400 Kinderleichen durch Verimpfung auf Tiere und stellten in 78 (= 19·5%) Fällen Tuberkulose fest. Nur bei 3 Fällen (= 3·85% der tuberkulösen und 0·75% aller untersuchten Fälle) fanden sie Tuberkelbazillen vom Typus bovinus. Diese Forschungsergebnisse liefern also eine Bestätigung der Ansicht von *Robert Koch,* daß die tuberkulöse Infektion auch im Kindesalter vorwiegend auf den Typus humanus zurückzuführen ist.

Haut-tuberkulose.

Die **Tuberkulose der Haut** tritt entweder als flächenartig sich ausbreitende Erkrankung, Lupus, oder als zirkumskripte Granulationsgeschwulst, Tuberculosis verrucosa cutis, oder schließlich in Form von Ulzerationen in Erscheinung.

Der Lupus ist die häufigste dieser Erkrankungsformen und in seinem Aussehen so bekannt, daß er hier nicht näher beschrieben zu werden braucht. Er wird sehr oft im Gesicht beobachtet und kommt wohl in der Regel dadurch zustande, daß Tuberkelbazillen durch Kratzen mit infizierten Fingern oder ähnliche Manipulationen in die Haut eingerieben werden. Die Annahme, daß er nur als lokale Äußerung einer an anderer Körperstelle bestehenden tuberkulösen Affektion, also als Metastase aufzufassen sei, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

Die Tuberculosis verrucosa cutis ist durch warzenähnliche Wucherungen charakterisiert, die sich nach Infektion oberflächlicher Hautverletzungen durch Tuberkelbazillen des Typus bovinus bilden. Sie kann als die typische Form bei Schlächtern, Tierärzten und solchen Leuten gelten, die mit dem Fleisch tuberkulöser Tiere zu tun hatten und sich dabei das Virus in Hautschrunden einimpften. Die tuberkulösen Ulzerationen sind selten und in ihrem Aussehen nicht besonders charakteristisch. Bei Anatomen, Präparatoren und Leichendienern, die sich bei der Obduktion tuberkulöser Leichen infiziert haben, finden sich nicht selten lokale warzenähnliche Knoten der Haut, sog. Leichentuberkel.

Knochen- und Gelenk-tuberkulose.

Die **Tuberkulose der Knochen und Gelenke** entsteht durch Verschleppung der Erreger durch die Lymph- oder Blutbahn. Daß Traumen diese Erkrankungen zur Auslösung bringen können, ist bekannt; es wird durch sie ein locus minoris resistentiae geschaffen, an dem sich die beispielsweise von infizierten Lymphdrüsen aus in den Säftestrom übergetretenen Tuberkelbazillen ablagern und dann ihre zerstörenden Wirkungen entfalten. Die Ergebnisse der Verimpfung von Material aus tuberkulösen Knochen und Gelenken auf Kaninchen

sprechen dafür, daß hier in einem wenn auch kleinen Prozentsatz der Fälle Tuberkelbazillen vom Typus bovinus die Erreger sind. Die Untersuchungen bedürfen indessen noch der Erweiterung.

Tuberkelbazillenbefunde im Blute.

In neuerer Zeit hat man besonders eifrig die Frage studiert, wie häufig **Tuberkelbazillen in der Blutbahn** zirkulieren. Daß dies stets der Fall ist, wenn tuberkulöse Lungenherde die Wand der arrodierten Blutgefäße durchbrechen, ist selbstverständlich, und auch das Vorkommen einer plötzlich einsetzenden tuberkulösen Meningitis, der Knochen- und Gelenktuberkulose ist ja ohne den Transport der Erreger durch das Blut nicht erklärbar. Während einige Autoren (*Schnitter* und *Treupel, Lippmann, Jessen* und *Rabinowitsch* u. a.) nur bei fortgeschrittener Lungentuberkulose häufiger die Erreger im Blute fanden, teilten *Hilgermann* und *Lossen, Rosenberger, F. Klemperer, Liebermeister, Takaki* u. m. a. mit, daß ihnen auch bei ganz leichten Fällen, ja in den Anfangsstadien der Krankheit der Nachweis zahlreicher Tuberkelbazillen im Blut auffallend oft geglückt sei. Später wurden gleiche Befunde vielfach auch bei Personen erhoben, die keinerlei Tuberkuloseerscheinungen boten. Diese Angaben und der Umstand, daß auch säurefeste „Splitter" in den Blutpräparaten nur auf Grund des mikroskopischen Befundes ohne weiteres als Tuberkelbazillen gedeutet wurden, mußten zur Skepsis mahnen. Nachprüfungen, die zuerst von *Bacmeister* und *Ruben* mit einwandfreier Methodik (Tierversuch) angestellt wurden, haben dann, wie zu erwarten war, auch ergeben, daß eine dauernde oder häufige Überschwemmung des Blutes mit Tuberkelbazillen von leichten oder initialen Krankheitsherden der Lunge oder anderer Körperorgane aus nicht anzunehmen ist. Daß gelegentlich auch aus solchen Herden vereinzelte Bazillen in das Blut übertreten können, kann wohl nicht bestritten werden.

Urogenitaltuberkulose.

Die **Tuberkulose des Urogenitalsystems** läßt sich ihrer Entstehung nach nicht immer leicht erklären. Im allgemeinen kann man für die Fälle, bei denen die von außen zugänglichen Schleimhäute zuerst erkrankten, eine Infektion von außen annehmen, während die Tuberkulose der Nieren, der Hoden und Ovarien wohl stets auf dem Wege der Blutbahn entsteht. Die primäre Infektion der äußeren Schleimhäute ist selten; sie kann durch den Geschlechtsverkehr oder durch Berührung mit infizierten Fingern (Onanie usw.) erfolgen. Die Blasentuberkulose entsteht vorwiegend sekundär im Anschluß an Nieren-, Nierenbecken- oder Ureterentuberkulose. Der Prozeß breitet sich entweder per continuitatem auf die Blase aus, oder die Schleimhaut der letzteren wird durch tuberkelbazillenhaltigen Urin infiziert. Im Sediment des Harnes sieht man die Tuberkelbazillen zu kleineren oder größeren Haufen, sogenannten Zöpfen, angeordnet, aus deren Auftreten man auf größere Zerfallsherde schließen kann. Stellenweise liegen sie auch im Innern der Eiterzellen (Taf. **52**, *Fig. 4 u. 5*). In der tuberkulösen Niere kann man durch Schnittpräparate ebenfalls lange Zöpfe von Tuberkelbazillen nachweisen (Taf. **53**, *Fig. 1*).

Miliartuberkulose.

Die **akute Miliartuberkulose** kommt dadurch zustande, daß infolge Durchbruches eines tuberkulösen Herdes in die Blutbahn eine große Menge von Tuberkelbazillen gleichzeitig über die Organe ausgestreut wird und nun seine pathogenen Wirkungen ausübt. Über die näheren Bedingungen für die Entstehung eines solchen Zustandes haben uns die Untersuchungen von *Weigert* näheren Aufschluß gebracht. Der Einbruch der Tuberkelbazillen in die Blutbahn kann nach *Jochmann* auf verschiedene Weise erfolgen. Entweder wird inmitten einer käsig zerfallenen Lymphdrüse oder einer käsigen Lungenpartie durch Arrosion der Venenwand eine Eingangspforte geschaffen, oder es kommt zur Erweichung und Ulzeration von tuberkulösen Herden der Gefäßwand (Intimatuberkeln), oder drittens der Einbruch in die Blutbahn erfolgt

indirekt vom tuberkulös erkrankten Ductus thoracicus aus, indem die Bazillen in die Vena subclavia verschleppt werden.

Die Gefäßtuberkel bilden viel häufiger als die direkte Gefäßwandarrosion die Ursache der Miliartuberkulose. *Schmorl* fand sie bei 97 % der von ihm untersuchten Fälle. Sie entstehen in der Regel dadurch, daß im Blut kreisende Tuberkelbazillen an einer Stelle der Intima haften bleiben und zur Bildung eines Krankheitsherdes führen, der sich in der Gefäßwand mehr oder weniger zirkumskript abgrenzt und später nach der Erweichung große Mengen von Tuberkelbazillen in das Lumen der Gefäße entleert. Diese metastatisch entstehende Endangitis tuberculosa *(Benda)* ist entschieden häufiger als die Periangitis tuberculosa, die von einem der Vene benachbarten Tuberkuloseherd aus die Gefäßwand von außen nach innen allmählich durchsetzt. Die Intimatuberkel des Ductus thoracicus sind darauf zurückzuführen, daß tuberkelbazillenhaltige Lymphe, die aus verkästen Lymphdrüsen stammt, die Gefäßwand infiziert.

Die Miliartuberkulose kann bei Menschen jeden Alters auftreten. Besonders häufig wird sie im Kindesalter und in diesem wieder meist bei Säuglingen beobachtet. Der Grund hierfür liegt in der geringeren allgemeinen Resistenz der Kinder gegen das Fortschreiten einer Tuberkuloseinfektion, vielleicht auch in der Eigenart des kindlichen Lymphgefäßsystems.

Als Obduktionsbefunde werden bei den Leichen von Personen, die an akuter Miliartuberkulose gestorben sind, in den verschiedensten Organen äußerst zahlreiche miliare und submiliare Tuberkel festgestellt. Am reichlichsten sieht man sie in den Lungen, in großer Zahl aber fast stets auch in der Milz, der Leber und den Nieren, im Knochenmark und der Schilddrüse, im Herzen, in den Meningen und in der Chorioidea. Die Knötchen sind je nach Alter und Entwicklungsstadium kaum sichtbar oder aber bis hirsekorn- oder stecknadelkopfgroß, zuerst grau und transparent, später, wenn Verkäsungsprozesse auftreten, mehr gelblich. Die Größe der Tuberkel schwankt auch bei gleichem Alter der Knötchen in den einzelnen Organen und kann sogar in demselben Organ, z. B. in der Lunge, verschieden sein. Bei schubweise erfolgender Einschwemmung der Bazillen kann man neben älteren, größeren und oft schon verkästen Tuberkeln stets auch jüngere kleinere Knötchen nachweisen. Dort aber, wo sich neben vielen kleinen Miliartuberkeln auch zahlreiche große verkäste Herde in den Organen finden, handelt es sich nicht um eine akute Miliartuberkulose, sondern um eine chronische allgemeine Tuberkulose mit frischer miliarer Aussaat, eine Form, wie man sie namentlich öfter bei kleinen Kindern findet *(Jochmann)*. Die Entstehung, das Wachstum und der Zerfall der Tuberkel wurde bereits (S. 713) besprochen.

Bedeutung der Mischinfektionen.

Von besonderer Bedeutung für den Verlauf der Tuberkulose ist das Zustandekommen einer **Mischinfektion**, die vor allem in Lungenherden Platz greift. Wir finden in vorgeschrittenen Stadien im Sputum neben dem Tuberkelbazillus namentlich Eitererreger, Staphylokokken, Streptokokken, ferner nicht selten Tetragenuskokken, Pneumokokken, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen, Influenzabazillen usw. Daß diese Bakterien als Mischinfektionserreger aufzufassen sind, unterliegt keinem Zweifel; ihr Vorkommen im Sputumkern beweist, daß es sich nicht etwa um Verunreinigungen des Auswurfs aus den oberen Luftwegen handelt. Sie dringen sekundär ein und siedeln sich in dem durch die Wucherung der Tuberkelbazillen bereits geschädigten Gewebe an. Umgekehrt kann es natürlich auch vorkommen, daß Lungenteile, die durch andere Bakterien, z. B. durch den Influenzabazillus, entzündlich affiziert sind, sekundär durch den Tuberkelbazillus infiziert werden. Sobald ein tuberkulöser Prozeß durch Eitererreger sekundär beeinflußt wird, geht der Zerfall des Gewebes schneller vor sich, als bei rein tuberkulösen Prozessen. Es ist daher das Eintreten einer Mischinfektion durch prophylaktische Maßnahmen nach Möglichkeit zu verhüten.

Saprophytischen Bakterien, die sich im Kaverneninhalt vermehren (z. B. Tetragenus), ist weniger Bedeutung zuzumessen.

Besonderheiten der Kindertuberkulose.

Die **Tuberkulose des Kindesalters** bietet in ihrer Entstehung, ihren Erscheinungen und ihrem Verlauf gegenüber der Tuberkulose der Erwachsenen auffällige und charakteristische Unterschiede, die in einer erhöhten Empfindlichkeit des kindlichen Organismus für die Infektion ihre Ursache haben oder, besser gesagt, im Fehlen der natürlichen Widerstandskräfte, die der Erwachsene dem eindringenden Virus entgegensetzen kann. Die Widerstandslosigkeit der Kinder gegen den Tuberkelbazillus kommt vor allem darin zum Ausdruck, daß 1. die Kinder auffallend leicht infiziert werden, daß es 2. leicht zur Ausbreitung des Virus durch den ganzen Körper kommt und daß 3. die Gewebe keine oder nur geringe Fähigkeit zur Lokalisierung oder zur Ausheilung der Krankheitsherde haben *(Engel)*. Die Besonderheiten der kindlichen Tuberkulose treten um so augenfälliger in Erscheinung, je jünger das Kind ist, und nähern sich vom schulpflichtigen Alter an in allmählich zunehmendem Maße dem Verhalten der Tuberkulose beim Erwachsenen. In nicht von Tuberkulose durchseuchten Ländern, z. B. in Afrika und Südamerika, neigt die Tuberkulose bei den Eingeborenen fast stets, wie es bei der Kindertuberkulose in den durchseuchten Ländern so oft der Fall ist, zur Generalisierung.

Die Tuberkelbazillen finden bei Kindern nicht wie beim Erwachsenen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ihre Ansiedlungsstätte in der Lunge, sondern in den Drüsen und außer diesen in den Knochen und Gelenken. Lungentuberkulosen, die, wie das bei älteren Personen die Regel ist, in der Lungenspitze ihren Sitz haben, werden nur bei älteren Kindern beobachtet. Wenn bei kleineren Kindern eine Lungentuberkulose festgestellt wird, ist diese regelmäßig eine Teilerscheinung einer weit im Körper, namentlich in den Drüsen, verbreiteten Tuberkuloseinfektion. Die Lungenerkrankung ist dann von den am Hilus gelegenen Bronchialdrüsen ausgegangen, deren Eiter unmittelbar das Lungengewebe und die Bronchien infiziert hat. Der schnell um sich greifende Prozeß lokalisiert sich mehr in den mittleren und unteren Teilen der Lunge. Bei der Obduktion findet man dann fast stets auch Tuberkuloseherde in anderen Körperorganen, namentlich im Gehirn und den Meningen, in Milz, Leber, Nieren und in verschiedenen Lymphdrüsen. Es zeigen sich also mancherlei Übereinstimmungen zwischen der Tuberkulose der Kinder — vor allem der Säuglinge, bei denen diese Verhältnisse am deutlichsten zu übersehen sind — und der experimentellen Infektion der für das Tuberkulosevirus hochempfänglichen Meerschweinchen. Beim Meerschweinchen sieht man eine isolierte Tuberkulose der Lungen — gleichgültig, auf welche Weise die Infektion vorgenommen wurde — nur dann auftreten, wenn das Tier vorher einer immunisierenden Vorbehandlung unterzogen wurde. Die Lunge, die bei Mensch und Tier überall der Tuberkuloseinfektion gegenüber einen locus minoris resistentiae darstellt, erkrankt dann trotz der Immunisierung als einziges Organ. Man kann daraus den auch durch sonstige klinische Erfahrungen gestützten Schluß ziehen, daß die isolierte Lungentuberkulose der Erwachsenen der Ausdruck einer relativen Festigkeit der übrigen Organe gegen die Ansiedlung der Tuberkelbazillen ist, und daß das Fehlen dieser Festigkeit die Ursache für die schnelle und weite Ausbreitung der Infektion im kindlichen Organismus darstellt.

Spezifische Gewebsreaktionen auf das Tuberkulosevirus, wie sie beim Erwachsenen feststellbar sind, kommen im frühesten Kindesalter überhaupt nicht vor. Hier dringen die Erreger der Krankheit widerstandslos vor, ohne daß es zu Abkapselungsversuchen in den Krankheitsherden kommt, und der kindliche Organismus erliegt in diesen Fällen infolge allgemeiner Ausbreitung des Prozesses wohl ausnahmslos schnell der Infektion. Mit zunehmendem Alter aber übernehmen immer mehr die Drüsen die Rolle des den Fortschritt der Infektion hindernden und den Krankheitsprozeß lokalisierenden Abwehrsystems. Die eingedrungenen Tuberkelbazillen werden zur nächstgelegenen Lymphdrüsengruppe geleitet und, wenn es gut geht, hier völlig

abgekapselt und unschädlich gemacht. Oder aber sie gehen von dieser zuerst befallenen Drüsengruppe auf dem Lymphwege weiter und infizieren noch weitere Drüsengruppen. Es handelt sich also hier einstweilen um eine auf das Lymphgefäßsystem beschränkte Infektion, die bei Kindern jenseits des Säuglingsalters für den Beginn der Tuberkulose die Regel bildet. Daß dieses Filter, welches die Tuberkuloseerreger zurückhalten und somit für den übrigen Körper unschädlich machen soll, nicht in allen Fällen seine Aufgabe völlig erfüllt und bei schwerer Infektion schließlich versagt, ist bekannt, ändert aber nichts an der Natur und Bedeutung dieser Drüsenfunktion. Die Fähigkeit, die Infektion auf das Lymphsystem zu beschränken, steigt zunächst allmählich mit dem Alter des Kindes und äußert sich in der Häufigkeit und Dauer der sog. „okkulten Drüsentuberkulose". Man findet bei Kinderobduktionen, wie aus der nachstehenden Tabelle *Hamburgers* hervorgeht, mit zunehmendem Alter immer häufiger abgekapselte und inaktive Tuberkuloseherde in den Drüsen als Nebenbefund. Die Zahl der infizierten Drüsengruppen wird geringer und die Prozentzahl der letal endenden Tuberkulosen sinkt.

Es wurden festgestellt	im Alter von							
	0–3	4–6	7–12	2	3–4	5–6	7–10	11–14
	Monaten			Jahren				
Tuberkuloseinfektionen als Nebenbefund auf 100 der nicht an Tuberkulose gestorbenen Kinder . . .	0	0	4·5	17	30	34	35	53
Latente Infektionen auf 100 der gesamten Tuberkulosen	100	100	80	70	67	60	68	50
Ausgeheilte Tuberkulosen auf 100 aller Tuberkulosen	0	0	0	0	7	10	17	53

Diagnose. *Sputumuntersuchung.*

Die **Diagnose der Tuberkulose** kann mit Sicherheit nur durch den Nachweis der Infektionserreger erbracht werden. Bei der Untersuchung von Sputum im mikroskopischen Präparat kommt es darauf an, daß man auch wirklich Lungensputum ausstreicht. Man läßt am besten die Patienten ihr erstes Morgensputum in eine sterile Glasschale entleeren und sucht sich aus diesem entweder die linsenförmigen Bröckchen heraus, die das Kavernensputum charakterisieren, oder aber man wählt eitrige Partien, die man vor dem Ausstreichen durch Waschen in sterilem Wasser von ihren äußeren Schichten, die Beimengungen aus der Mund- und Rachenhöhle enthalten, befreit. Außer der speziellen Untersuchung auf Tuberkelbazillen soll man stets auch ein Präparat einfach mit verdünntem Fuchsin oder Methylenblau und nach *Gram* färben, um sich über Zahl und Art der Begleitbakterien zu orientieren.

Wenn in der Mehrzahl der Fälle von offener Tuberkulose auch der Nachweis von Tuberkelbazillen bei sorgfältiger Untersuchung, die sich selbstverständlich nicht auf ein einziges Präparat beschränken darf, mikroskopisch in dem nach den früher (S. 705) beschriebenen Methoden gefärbten Deckglaspräparate gelingen wird (Taf. 52, *Fig. 3*),

so gibt es doch auch Fälle, in denen die Tuberkelbazillen so spärlich nach außen entleert werden, daß besondere Untersuchungsverfahren zu ihrem Nachweis herangezogen werden müssen.

Anreicherungsverfahren.

Um eine **Konzentrierung der Erreger** zu erreichen, verwandelt man größere Mengen des meist zähschleimigen Sputums in eine dünne, gleichmäßige Flüssigkeit, aus der die Bazillen entweder absedimentiert oder auszentrifugiert werden.

Nach *Biederts* Angaben soll man das Sputum mit geringen Mengen Natron- oder Kalilauge kochen. *Spengler* empfiehlt eine Vorverdauung des Auswurfs durch Pankreasferment. Nach Untersuchungen von *Sorgo, Sachs-Mücke* und *Peters* gelingt die Konzentrierung der Tuberkelbazillen im Sputum besonders gut durch Anwendung von **Wasserstoffsuperoxyd**.

Noch zuverlässiger gelingt der Nachweis spärlicher Tuberkelbazillen bei Anwendung von **Antiformin**, einem Gemisch von Liquor Natrii hypochlorosi und Alkalihydrat in bestimmtem Verhältnis. Dieses Mittel, das zuerst von *Uhlenhuth* für die Zwecke der Tuberkulosediagnostik empfohlen wurde, hat die Eigenschaft, alle möglichen organischen Substanzen, Schleim, Sputum, Kot, Haut, Haare, Wolle, selbst Chitin und Keratin, in kurzer Zeit aufzulösen; nur Wachs und wachsartige Substanzen werden so gut wie gar nicht von ihm beeinflußt. Darauf beruht für den Untersucher die Möglichkeit, die im Auswurf und sonstigen bakterienhaltigen Gemischen enthaltenen, von einer wachsartigen Hülle umgebenen Tuberkelbazillen oder anderen säurefesten Bakterien sich isoliert zugänglich zu machen. Das Sputum wird unter der Einwirkung des Antiformins homogenisiert; seine erhaltenen Formbestandteile können durch Zentrifugieren eingeengt werden, wenn die angewandten Verdünnungen so gewählt werden, daß das spezifische Gewicht der Flüssigkeit nicht größer ist, als das der Bazillen.

Bei Anwendung des Antiforminverfahrens ist besonders darauf zu achten, daß nicht nur das gebrauchte Gefäß, sondern auch das zur Herstellung der Lösungen dienende Wasser frei von säurefesten Stäbchen ist. In den Messinghähnen der Wasserleitungen trifft man nicht selten derartige Mikroorganismen an, die auch morphologisch dem Tuberkelbazillus oft völlig gleichen. *Beitzke* hat darauf hingewiesen, daß solches Leitungswasser, wenn es zur Verdünnung des Antiformins benutzt wird, leicht zu Trugschlüssen Veranlassung geben kann.

Nach *Schulte* verfährt man folgendermaßen: Man fügt zu 10 *ccm* Sputum 20 *ccm* 50proz. Antiformin, schüttelt gut um und läßt die Mischung 10—30 Minuten stehen. In dieser Zeit ist, wenn man von Zeit zu Zeit nochmals umgeschüttelt hat, eine hinreichende Homogenisierung erreicht. Nachdem man nun 30 *ccm* Brennspiritus zugefügt und abermals gut aufgeschüttelt hat, bringt man das Material in Zentrifugengläschen und zentrifugiert $^1/_2$—1 Stunde. Der Bodensatz aus dem Gläschen wird dann auf Objektträger ausgestrichen, fixiert und in der üblichen Weise gefärbt.

Hundeshagen verzichtet bei der Antiforminanreicherung auf den Alkoholzusatz, um die Anhäufung ausgefällter Eiweißstoffe im Sediment zu vermeiden. Nach dem von ihm erprobten Verfahren wird das durch Antiformin homogenisierte Sputum mit der gleichen bis doppelten Menge destillierten Wassers verdünnt und $^1/_2$—1 Stunde lang scharf zentrifugiert (2000 Touren pro Min.). Die überstehende Flüssigkeit wird restlos abgegossen, der Bodensatz mit der Öse sorgfältig gesammelt und in nicht zu dünner Schicht auf dem Objektträger auf einem engbegrenzten Raum verteilt. Das Präparat wird dann hoch über der Flamme getrocknet, fixiert und gefärbt. Wie *Voigt* angibt, gelingt es mit diesem Verfahren, noch in manchen Sputumproben, die bei der sonst üblichen Antiforminmethode als negativ bezeichnet worden wären, Tuberkelbazillen nachzuweisen.

Vorteilhaft ist in vielen Fällen die Kombinierung des Antiforminverfahrens mit der **Ligroinmethode**. *Lange* und *Nitsche* hatten empfohlen, die zu untersuchenden Sputa mit Kalilauge zu homogenisieren und dann mit Ligroin auszu-

schütteln. Durch kräftiges Schütteln läßt sich auf diese Weise eine dichte Emulsion herstellen, aus der das bei Erwärmung der Mischung sich bald wieder abscheidende Ligroin die Bakterien mit nach oben reißt, sodaß sie sich in der Grenzschicht ansammeln. Das kombinierte Antiformin-Ligroinverfahren wird nach *Schulte* folgendermaßen ausgeführt: 1. Zu 10 *ccm* Sputum kommen 20 *ccm* 20proz. Antiformin. Umschütteln. 2. Stehenlassen bis zur hinreichenden Homogenisierung, von Zeit zu Zeit umschütteln. 3. Zusatz von 20 *ccm* Wasser. Umschütteln. 4. Zusatz von 2 *ccm* Ligroin. Durchschütteln, bis dichte Emulsion entstanden. 5. Einstellen in ein Wasserbad von 60°, bis sich das Ligroin klar abgeschieden hat. 6. Vorsichtiger tropfenweiser Zusatz von etwa $^1/_2$—1*ccm* Brennspiritus. 7. Unverzügliche Entnahme beliebig vieler Ösen aus der Grenzschicht und Ausstreichen auf dem Objektträger. 8. Lufttrocken werden lassen, fixieren, färben.

Sehr empfehlenswert ist auch die von *Ellermann* und *Erlandsen* angegebene sogenannte Doppelmethode, die allerdings komplizierter ist: 1. 1 Volumen Sputum (10—15 *ccm*) wird in einem verkorkten Meßglas mit $^1/_2$ Vol. 0·6proz. Sodalösung vermischt und die Mischung in einen 37°-Brutschrank gestellt. 2. Nach 24 Stunden wird der größte Teil der obenstehenden Flüssigkeit abgegossen und der Rest in einem graduierten Zentrifugenglas zentrifugiert. 3. Nach Abgießen der Flüssigkeit werden zu 1 Vol. Bodensatz 4 Vol. 0·25proz. Natronlauge zugefügt. Nach sorgfältigem Umrühren läßt man aufkochen. 4. Dann wird abermals zentrifugiert und der Bodensatz zu Präparaten verarbeitet.

Die von *Ditthorn* und *Schultz* sowie von *Schmitz* und *Brauer* empfohlenen Anreicherungsverfahren, die mit Eisenchlorid bzw. Aluminiumsulfat arbeiten, haben gegenüber dem alten Antiforminverfahren keine besonderen Vorzüge *(Friedland, Jötten)*.

Tuberkelbazillennachweis in Fäzes

Tuberkelbazillen in Fäzes nachzuweisen ist meist recht schwer. Am besten sind die Aussichten, wenn man schleimige oder eitrige Beimengungen untersucht, die man als Geschwürssekrete ansprechen kann. Wenn Diarrhöen bestehen, suche man zunächst durch Opiumdarreichung einen geformten, etwas harten Stuhl zu erzielen, weil sich an der Oberfläche harter Kotballen Abscheidungen von Darmgeschwüren am leichtesten auffinden lassen *(Gotschlich* und *Schürmann)*. Sonst führt am ehesten das Antiforminverfahren zum Ziele (etwa 15proz. Mischung). Die Diagnose darf nur bei absolut typischen Befunden gestellt werden und ist eventuell durch den Tierversuch zu erhärten. Die Verimpfung des Antiforminrückstandes aus Fäzes auf Tiere ist aber ebenso wie die Injektion von Sputum nur dann beweiskräftig, wenn man die Patienten vorher 2—3 Tage lang keine rohe Butter oder rohe Milch genießen läßt.

in Pleuraexsudaten

Sollen pleuritische Exsudate auf Tuberkelbazillen untersucht werden, so muß man durch Zentrifugieren zunächst ihre Formbestandteile einzuengen suchen und aus dem Sediment Präparate herstellen. Bei stärkerem Eiweißgehalt ersetzt man die nach dem Zentrifugieren gewonnene klare Flüssigkeit durch Kochsalzlösung und zentrifugiert nach kräftigem Durchschütteln abermals. Gerinnung läßt sich durch Zugabe geringer Mengen von Natrium citricum oder Oxalsäure verhindern. *v. Zebrowsky* empfiehlt für diese Untersuchungen, das Exsudat in Mengen von 300—500 *ccm* in einem mit ebensoviel 1proz. Fluornatriumlösung gefüllten *Potin*schen Apparat aufzufangen, gut durchzuschütteln und in einem Spitzglas sedimentieren zu lassen. Auch bei diesem Verfahren kann man noch die Einengung des Bodensatzes durch Zentrifugieren anschließen, ehe man Ausstrichpräparate zur Färbung herstellt. Der Bodensatz wird weiterhin durch Aussaat auf geeignete Nährböden und Verimpfung auf Tiere geprüft. Das Antiformin läßt sich auch hier mit großem Vorteil verwenden.

Bei der Untersuchung von Drüsen und Organstücken auf Tuberkelbazillen gibt das Antiforminverfahren ebenfalls die besten Resultate. Drüsengewebe wird, namentlich dann, wenn es durch Einschnitte besser zugänglich gemacht wird, bei Verwendung 25proz. Lösungen in 24 Stunden fast restlos aufgelöst, sodaß sich auch vereinzelte Tuberkelbazillen in dem zentrifugierten Bodensatz auffinden lassen.

in Drüsen und Organen

Für die Untersuchung der durch Lumbalpunktion gewonnenen Zerebrospinalflüssigkeit ist es bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis nach den Untersuchungen von *Langer* und von *Trembur* empfehlenswert, das Punktat in mehreren sterilen Röhrchen aufzufangen. Den Inhalt des einen Röhrchens soll man sogleich verarbeiten, indem man scharf zentrifugiert und das sich bildende Sediment auf Objektträger ausstreicht. Die Ausstriche müssen sehr intensiv mit Karbolfuchsin gefärbt werden. Man läßt die Farblösung auf dem Ausstrich mehrfach aufkochen und dann noch längere Zeit stehen oder färbt nach dem Aufkochen 24 Stunden lang bei 37° in mehrfach gewechselter *Ziehl*scher Lösung weiter. Danach gründliche Entfärbung (bis ½ Stunde lang) in 3proz. Salzsäurealkohol und nach Wasserspülung Nachfärbung mit *Löffler*schem Methylenblau. Die übrigen Röhrchen schmilzt man zu und bewahrt sie zwecks Anreicherung der Tuberkelbazillen vor der Untersuchung längere Zeit (7—14 Tage) im Brutschrank auf. In 7 Fällen, die *Trembur* nach diesem Verfahren untersuchte, gelang der Nachweis der Tuberkelbazillen intra vitam jedesmal.

in Lumbalpunktaten

Will man Tuberkelbazillen im zirkulierenden Blut feststellen, so ist von *Stäubli* und *Schnitter* empfohlen worden, die Erythrozyten in 3proz. Essigsäure zur Auflösung zu bringen und dann das Antiforminverfahren anzuschließen. Es hat sich aber herausgestellt, daß die Untersuchung von Ausstrichpräparaten aus so behandeltem Blut sehr oft zu Trugschlüssen führen kann, die auch die früher (S. 733) erwähnten auffallend häufigen Bazillenbefunde bei ganz leichten Tuberkulosefällen und auch bei ganz Unverdächtigen erklären. Es können hier säurefeste Gebilde zur Darstellung kommen, wahrscheinlich von Fibrin, Erythrozytenhüllen, Leukozytengranulis herrührend, die den Tuberkelbazillen täuschend ähnlich sind. Nur der mit aseptisch entnommenem Blut angestellte Tierversuch liefert hier einwandfreie Ergebnisse.

im Blut.

Selbstverständlich wird auch die Züchtung der *Koch*schen Bazillen aus Sputum und anderen bakterienhaltigen Gemischen schneller und sicherer gelingen, wenn durch Antiformin die sonstigen Bakterien vorher vernichtet sind.

Die **bakteriologische Differentialdiagnose,** ob es sich bei einem Befunde säurefester Bazillen auch wirklich um Tuberkelbazillen handelt, kann oft nur durch das Tierexperiment entschieden werden. Sie kommt in der Praxis besonders bei der Untersuchung von Urin in Betracht, in dem sehr häufig säurefeste Bakterien vorkommen.

Differentialdiagnose.

Meist handelt es sich dabei um die unter dem Namen „Smegmabazillen“ bekannten Bakterien, die auf der Schleimhaut in der Nähe der Harnröhrenmündung vegetieren und beim Manne an der Corona glandis, beim Weibe zwischen den Labia majora und minora fast regelmäßig anzutreffen sind. Sie unterscheiden sich allerdings von den Tuberkelbazillen häufig schon durch ihre Form, weiterhin meist auch dadurch, daß sie auf Glyzerinagar wesentlich schneller wachsen und weniger säurefest sind, doch kommt es vor, daß diese Unterscheidungsmerkmale im Stich lassen.

Die Diagnose „Urogenitaltuberkulose“ läßt sich mikroskopisch allenfalls in den wenigen Fällen stellen, in denen das eitrige Urinsediment typische sogenannte „Zöpfe“ von Tuberkelbazillen (s. S. 733) enthält, aber auch hier ist die subkutane Infektion von Meerschweinchen mit dem Bodensatz des zentrifugierten Harnes die sicherste Methode der Diagnose.

Es empfiehlt sich, stets mehrere Tiere zu impfen, teils subkutan in der Schenkelbeuge, teils intraperitoneal. Der Tod der Tiere tritt, wenn das injizierte Material Tuberkelbazillen enthielt, in der Regel nach 6—8 Wochen ein, doch kann man eines der subkutan infizierten Tiere zur Beschleunigung der Diagnose schon nach 3 Wochen, wenn Drüsenschwellungen vorhanden sind, töten oder nach

*A. Weber*s Vorschlag ihm in Äthernarkose die geschwollene Drüse exstirpieren und diese dann auf tuberkulöse Veränderungen untersuchen. Nach der Injektion selbst sehr großer Dosen von Smegmabazillen erkranken Meerschweinchen niemals.

Weniger empfehlenswert ist das Verfahren von *Bloch*, nach der Infektion die regionären Lymphdrüsen zu quetschen, um deren Erkrankung zu beschleunigen. Es kommt hierdurch leicht zu Mischinfektionen, und es können, wie *Dieterlen* nachwies, unter diesen Bedingungen auch säurefeste Saprophyten eine Drüsenerkrankung hervorrufen und somit zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben.

Nach *Schürmanns* Feststellungen kann man bei den infizierten Tieren schon vom 10. Tage ab, wenn noch keinerlei Drüsenschwellungen nachweisbar sind, mit Hilfe der intrakutanen Tuberkulinimpfung feststellen, ob das injizierte Material Tuberkelbazillen enthielt. Die Tiere zeigen in diesen Fällen eine deutliche Reaktion.

Auch für die Untersuchung von exstirpierten Drüsen- und sonstigen Gewebsstückchen, ferner für die Untersuchung tuberkuloseverdächtiger Körperflüssigkeiten, z. B. Pleuraexsudat, ist stets das Tierexperiment heranzuziehen, ebenso für die Prüfung, ob im Staub eines Zimmers usw. Tuberkelbazillen vorhanden sind. Wenn man ein Material verimpft, das man von vornherein als stark bakterienhaltig ansehen muß, empfiehlt es sich, vorher das Antiforminverfahren anzuwenden und eine größere Anzahl von Meerschweinchen subkutan zu infizieren, damit nicht möglicherweise alle Versuchstiere infolge von Infektion mit Streptokokken, Staphylokokken oder an malignem Ödem zugrunde gehen.

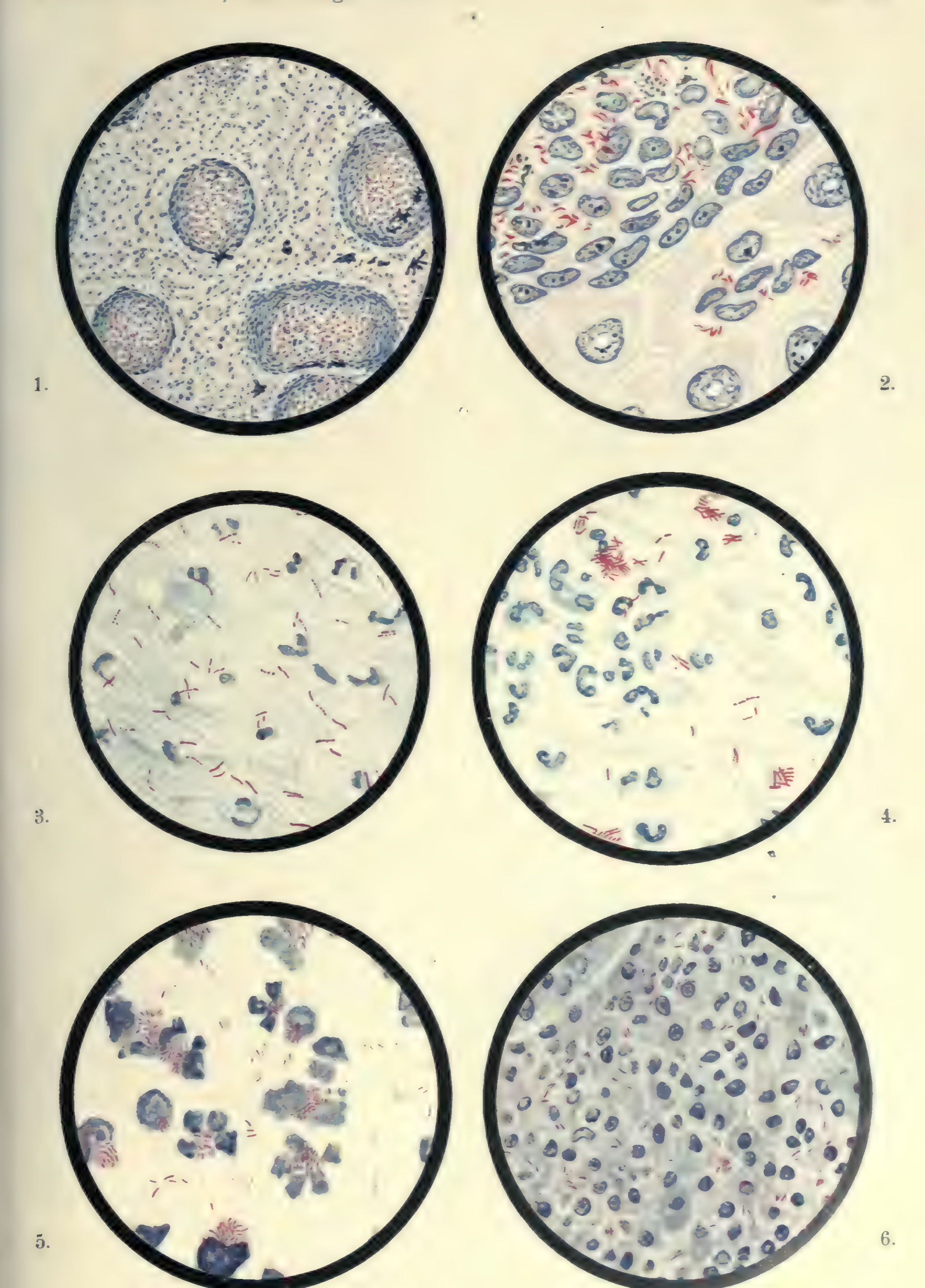
Untersuchung von Milch und Butter.

Die **Untersuchung von Milch auf Tuberkelbazillen** geschieht am zweckmäßigsten derart, daß man zunächst größere Mengen scharf zentrifugiert und dann Bodensatz und Fettschicht mikroskopisch und durch intraperitoneale Verimpfung auf Meerschweinchen untersucht. Ebenso verfährt man mit Butter, die vorher verflüssigt wurde. Auch in Milch und Butter kommen säurefeste Bakterien vor, die den Tuberkelbazillen nicht nur in morphologischer und biologischer Hinsicht, sondern bis zu einem gewissen Grade auch in ihren Wirkungen im Tierkörper ähnlich sind und deswegen „Pseudotuberkelbazillen“ genannt werden (s. S. 721).

Bei Pseudotuberkulose findet man bei den intraperitoneal geimpften Meerschweinchen zahlreiche Nekroseherde in Milz und Leber (Taf. **54**, *Fig. 2 u. 3*) und außerdem Knötchen auf dem Peritoneum sowie Verkäsung der retroperitonealen Lymphdrüsen und der Mesenterialdrüsen. Aber es fehlen die für Tuberkulose so charakteristische starke Vergrößerung der Milz und Leber und die glashellen Knötchen in der Lunge und den übrigen Organen. Erst die genauere histologische Untersuchung ermöglicht in diesen Fällen häufig ein endgültiges Urteil.

Übertragung der Tuberkulose.

Die **Übertragung der Tuberkulose** erfolgt, wie schon erwähnt, am häufigsten dadurch, daß die Erreger eingeatmet werden. Wie kommen nun aber die Tuberkelbazillen in die eingeatmete Luft? Sind sie in der Außenwelt so weit verbreitet, daß man mit einem ubiquitären Vorkommen rechnen muß, und sind sie außerhalb des tierischen Organismus einer Vermehrung fähig? Die Antwort auf diese Fragen lautet auch hier, wie bei den bisher beschriebenen Infektionskrankheiten: in erster Linie ist der kranke Mensch die Ursache der Verbreitung der für den Menschen gefährlichen Krankheitserreger. Das Sputum der an Lungentuberkulose Leidenden ist die Hauptquelle der Neuinfektionen. Ihm gegenüber treten die Dejekte von Personen, die an Darmtuberkulose leiden, der Eiter tuberkulöser Geschwüre und Knochenprozesse und tuberkelbazillenhaltiger Harn als Infektionsquellen völlig in den Hintergrund, wenn auch diese Krankheitsprodukte natürlich gelegentlich einmal Tuberkelbazillen übertragen können.



1. Kaltblütertuberkelbazillen. Schnitt durch Tuberkel. (Schwache Vergr.) — 2. Kaltblütertuberkelbazillen. Schnitt durch Tuberkel. (Starke Vergr.) — 3. Ausstrichpräparat aus Sputum mit zahlreichen Tuberkelbazillen. Färbung nach *Ziehl-Neelsen*. — 4. Tuberkelbazillen im Harn bei Nierentuberkulose. — 5. Tuberkelbazillen, eingeschlossen in Leuko- und Lymphozyten. Urinsediment bei Blasentuberkulose. Spontan-Phagozytose. Nach *Löwenstein*. — 6. Schnitt durch tuberkulösen Hoden. (Riesenzellen, epitheloide Zellen.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

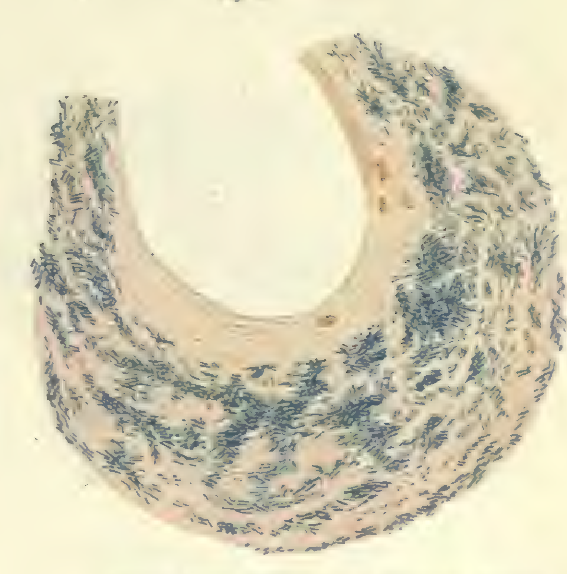


Fig. 1.



hnitt durch tuberkulöse Niere. Tuberkelbazillen in Form sog. Zöpfe angeordnet. Nach *R. Koch*.

Fig. 2.



Schnitt durch Gefäßwand mit zahlreichen Tubekelbazillen. Färbung mit alkal. Methylenblau. Nach *R. Koch*.

Fig. 3.



hnitt durch einen Tuberkel. Rundzelle mit uberkelbazillen und Pigment. Nach *R. Koch*.

Fig. 4.



Schnitt durch die Wand einer kleinen Arterie mit sehr zahlreichen Tuberkelbazillen (blau) bei schwacher Vergrößerung. Nach *R. Koch*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

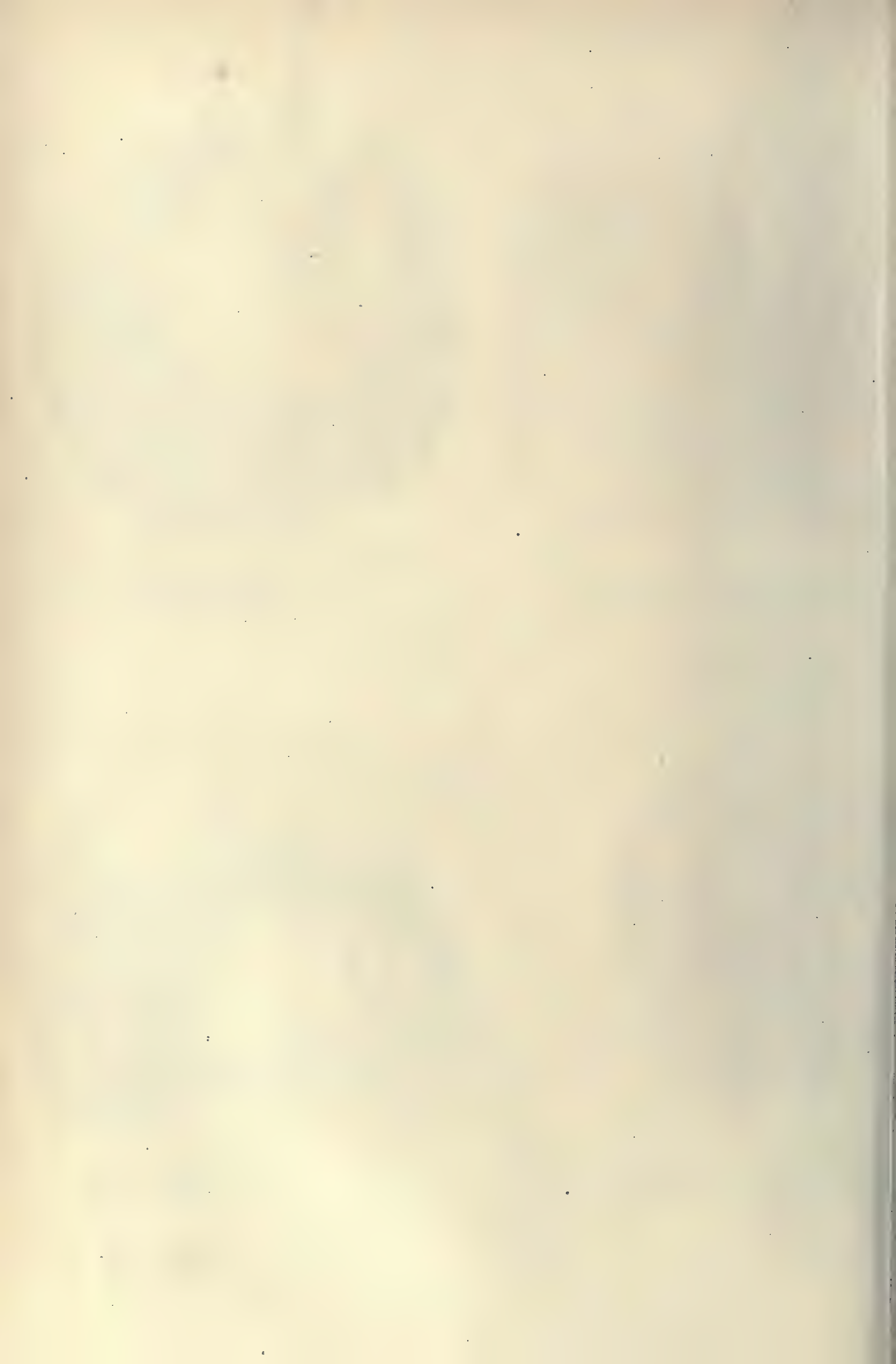


Fig. 1.



Lungentuberkulose des Meerschweinchens nach Inhalation von Tuberkelbazillen-Reinkultur.

Fig. 2.



Pseudo-Tuberkulose der Leber und Milz beim Meerschweinchen im Beginn der Erkrankung.

Fig. 3.



Pseudo-Tuberkulose der Leber und Milz beim Meerschweinchen in vorgeschrittenem Stadium.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Der Auswurf der Phthisiker enthält bekanntlich in den vorgeschritteneren Stadien des Leidens enorme Mengen von Tuberkelbazillen, und die Beseitigung des ausgehusteten Sekretes wird, wie man sich leider so oft überzeugen kann, im allgemeinen in wenig vorsichtiger Weise bewerkstelligt. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß dem Tuberkuloseerreger, wenn er auch keine Dauerformen bildet, eine auffallend hohe Widerstandsfähigkeit gegen äußere Schädlichkeiten zukommt; er wird sich also, wenn er mit dem Sputum in der Außenwelt verbreitet wurde, längere Zeit in infektionstüchtigem Zustande halten können. Diese Annahme besteht in der Tat zu Recht, wie besonders die Versuche von *Cornet* gezeigt haben. Der Tuberkelbazillus findet sich überall dort, wo er mit dem Auswurf des Kranken hingelangt, und man kann ihn leicht durch den Tierversuch im Staube der Wohnungen nachweisen, in denen Tuberkulöse mit der Beseitigung ihres Lungensekretes nicht vorsichtig zu Werke gingen. Ubiquitär kann man aber den Tuberkelbazillus deswegen doch nicht nennen, denn er kann sich in der Außenwelt nicht vermehren, und auch die Resistenz der verstreuten Bakterien gegen Licht und Austrocknung hat ihre Grenzen. Im Straßenstaub findet man selbst in belebten Teilen der Städte nur selten Tuberkelbazillen und an Orten, wo keine tuberkulösen Menschen verkehrten, überhaupt nicht.

Kontaktinfektion.

Aus dem infektiösen Sputum können die Tuberkelbazillen in frischem Zustande auf die Haut- oder Schleimhautoberfläche gesunder Menschen gelangen und auf diese Weise zu **Kontaktinfektionen** führen. Hierher gehört namentlich die sog. „Schmutz- und Schmierinfektion" des Kindesalters, auf die zuerst *Volland* hingewiesen hat und die heute von den meisten Tuberkuloseforschern als bedeutungsvoll angesehen wird. Die kleinen Kinder, die auf dem Fußboden herumkriechen, haben nicht nur in den Wohnungen von Phthisikern, sondern auch an anderen unsauberen Orten oft Gelegenheit, Tuberkelbazillen aufzunehmen und mit den Fingern in den Mund zu bringen. Von *Dieudonné*, *Ostermann* u. a. sind bei Kindern in unhygienischem Milieu sehr häufig Tuberkelbazillen an den Händen nachgewiesen worden. Natürlich kann eine Kontaktübertragung durch feuchten Auswurf gelegentlich auch bei Erwachsenen Infektionen herbeiführen.

Stäubcheninfektion.

Die Infektion des Menschen kann ferner dadurch erfolgen, daß tuberkelbazillenhaltiger Staub eingeatmet wird — sog. **Stäubcheninfektion.** Die Tuberkuloseerreger werden nur dann durch die Aufwirbelung von Staub aus dem auf dem Fußboden deponierten Sputum in die Luft überführt, wenn dieses getrocknet und verstäubungsfähig ist. Solange die Masse des Auswurfs feucht ist, können selbst die stärksten Luftströmungen die Bazillen nicht von ihm losreißen. Der Straßenstaub ist im Gegensatz zum Staub der Wohnungen deshalb viel weniger gefährlich, weil hier einerseits Regen und sonstige atmosphärische Feuchtigkeit die schnelle Austrocknung der verspritzten Sputa verhindert und andrerseits das Licht, namentlich das direkte Sonnenlicht, seine abtötende Wirkung leichter entfalten kann. Der Infektionsstoff wird außerdem von Zeit zu Zeit durch die Niederschläge von den Straßen weggeschwemmt. Daneben ist die Verdünnung des Virus durch die reichliche Luftmenge sehr groß. Die Straßenkehrer großer Städte zeigen keine größere Tuberkulosesterblichkeit als andere Arbeiterklassen, sondern eher eine geringere. In erster Linie kommt es also zur Staubinfektion in geschlossenen Wohn- und Arbeitsräumen.

Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung ein den natürlichen Verhältnissen möglichst genau nachgebildeter Versuch *Cornets*. Dieser ließ in einem Zimmer einen Teppich, der wenige Tage zuvor mit tuberkulösem Sputum bespuckt war, mit einem scharfen Besen so abfegen, daß reichlich Staub aus ihm aufgewirbelt wurde In diesem Zimmer waren in verschiedener Höhe Käfige mit Meerschweinchen auf-

gestellt. Von 48 Tieren, welche die staubige Luft einatmen mußten, wurden 47 tuberkulös!

Zur Aufwirbelung von Staub in den Wohnungen kommt es nicht nur durch Luftströme und durch besondere Maßnahmen, z. B. durch trockenes Ausfegen, sondern auch durch schnelles und häufiges Gehen, durch das Schleppen der Frauenkleider usw. Daß auch der Umgang mit Wäsche, in erster Linie mit Taschentüchern, in denen tuberkulöses Sputum angetrocknet ist, eine Verstäubung von Tuberkelbazillen stattfinden kann, ist einleuchtend. Der tuberkelbazillenhaltige Staub wird vor allem dadurch gefährlich, daß er eingeatmet wird. Theoretisch wäre es denkbar, daß er unter besonderen Umständen auch zur Infektion von Nahrungs- und Genußmitteln Veranlassung geben und mit diesen in den Magendarmkanal aufgenommen werden kann; die Entstehung einer Tuberkulose des Intestinaltraktes auf diese Art dürfte aber praktisch so gut wie ausgeschlossen sein.

Tröpfcheninfektion.

Eine vielleicht noch größere Bedeutung als der Stäubcheninfektion kommt der sogenannten **Tröpfcheninfektion** zu, mit deren Wesen uns namentlich *C. Flügge* bekannt gemacht hat. Durch zahlreiche und sorgfältige Versuche dieses Autors und seiner Schüler ist bewiesen worden, daß der Mensch beim Husten, Niesen und selbst bei lautem Sprechen mit feinsten Sekrettröpfchen auch pathogene, in der Mund- und Rachenhöhle vorhandene Bakterien in die Luft seiner Umgebung verstäubt, die auf andere Menschen, welche diese Luft einatmen, übertragen werden können. Diese infektiösen Tröpfchen sind flugfähig, sie können sich in ruhiger Luft längere Zeit schwebend erhalten und durch Luftströme weiter getragen werden. Es bietet somit der Phthisiker für Personen, die in seiner Nähe leben, in erster Linie also Angehörige und Pfleger, auch eine direkte Gefahr. Die Tröpfchen kommen natürlich nur in der nächsten Umgebung des Kranken als Infektionsquellen in Betracht.

Man hat durch Versuche mit Prodigiosus-Aufschwemmungen festgestellt, daß sich dieser Tröpfchennebel in stärkerer Konzentration nur etwa 1 *m* nach vorn von dem Hustenden und in geringerer Ausdehnung auch nach den Seiten, nicht aber nach hinten erstreckt. *Ziesche* ließ Phthisiker, deren Sputum Tuberkelbazillen enthielt, $^1/_2$ Stunde lang gegen Glasplatten husten, die in 40—80 *cm* Entfernung von dem Munde des Kranken aufgestellt waren. Er fand bei einmaliger Untersuchung, daß 30—40% der Patienten infektiöse Tröpfchen verspritzten, und nimmt auf Grund besonderer Berechnungen an, daß die Zahl der an den Tröpfchen haftenden Tuberkelbazillen in 20% der Fälle über 400 bis zu 200000 betrug. Bei 80% der Kranken wurden weniger oder gar keine Tuberkelbazillen auf den Platten gefunden. Wenn man nach den Versuchen von *Gebhard, Preyss* und *Findel* annimmt, daß die Einatmungsluft mindestens 200—400, vielleicht sogar noch mehr Tuberkelbazillen enthalten muß, um eine Infektion des Menschen hervorzurufen, ist der Tröpfcheninfektion besonders dann eine große Bedeutung beizumessen, wenn Personen dauernd mit einem Phthisiker zusammen sind, wenn sie den Bereich der direkten Hustenstöße nicht meiden, und wenn der Hustende die nötige Rücksicht auf seine Mitmenschen außer acht läßt. *Hippke* hat zur Ermittlung besonders gefährlicher Bazillenhuster empfohlen, die Kranken 3 Tage lang je 1 Stunde (besonders in den Morgenstunden) Objektträger behusten zu lassen, die ihnen in einem „Hustenrahmen“ auf 25—30 *cm* Entfernung vorgehalten werden. Die Objektträger sollen dann an die Untersuchungsstellen eingesandt und dort auf die Zahl der in den niedergeschlagenen Bronchialtröpfchen enthaltenen Tuberkelbazillen untersucht werden.

Flügge sieht in der Tröpfcheninfektion eine größere Gefahr, als in der Infektion durch verstäubtes Sputum. Seiner Ansicht haben sich viele namhafte Forscher angeschlossen, besonders deshalb, weil sie die vom hustenden Phthisiker verspritzten Bazillen für frischer und virulenter halten, als die oft schon längere Zeit im Staub deponierten und häufig abgeschwächten oder geschädigten Bazillen. Andere Autoren aber, unter ihnen auch *H. Kossel*, vertreten die Ansicht, daß in der

Praxis die Stäubcheninfektion die weit häufigere sein müsse, weil flugfähige Hustentröpfchen von Lungentuberkulösen bei ihrem engen Wirkungsbereich nur verhältnismäßig selten, in der allernächsten Umgebung der Kranken, die Infektion vermitteln könnten. Wie dem auch sei: möglich sind zweifellos beide Übertragungsarten.

Übertragung durch Nahrungsmittel.

Wenden wir uns nun der **Übertragung der Tuberkuloseerreger durch Nahrungsmittel** zu, so ist zunächst die Möglichkeit der Infektion von Säuglingen durch die Milch tuberkulöser Mütter zu besprechen. Daß diese Milch Tuberkelbazillen enthalten kann, ist oft und einwandfrei bewiesen worden, auch durch den Tierversuch.

Aus neuerer Zeit sei nur auf die Untersuchungen *Noeggeraths* hingewiesen, der in 2 von 8 klinisch sicheren Tuberkulosefällen, ferner in 2 von 6 Fällen versteckter Tuberkulose und bei einer von 12 tuberkuloseverdächtigen Stillenden virulente Tuberkelbazillen in der Milch fand. Ob die Muttermilch als Infektionsquelle eine größere oder geringere Rolle spielt, ist naturgemäß schwer zu entscheiden. Wenn man wohl auch *Noeggerath* darin zustimmen kann, daß diese Ansteckungsart hinter allen anderen praktisch vollkommen zurücktritt, so darf man bei dem Mangel eingehenderer Erfahrungen eine solche Übertragungsgefahr nicht völlig ableugnen. *Deutsch* stellte fest, daß Kinder, die von tuberkulösen Müttern gestillt waren, in weit höherem Maße auf Tuberkulin reagieren, als Kinder, die bei ihren kranken Müttern lebten, aber künstlich ernährt wurden. Auch Tierversuche von *Bartel* und von *Karlinski* haben dargetan, daß bei Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen die Tuberkulose durch die Säugung auf die Jungen übertragen werden kann, auch wenn keine eigentliche Eutertuberkulose vorliegt.

Auch die Milch tuberkulöser Kühe und ebenso Butter und Käse, die aus solcher Milch gewonnen sind, können unter Umständen zur Infektion des Menschen Veranlassung geben. Tuberkulose der Hals- und Mesenterialdrüsen und der Knochen kann, darüber herrscht wohl kein Zweifel mehr, auf diese Weise hervorgerufen werden. Bei Intestinaltuberkulose wird es sich meistens um Kinder handeln, deren Darmepithel für die Erreger noch leichter durchlässig ist, während Erwachsene, wie früher erwähnt, eine Darmtuberkulose sehr viel häufiger dann erwerben, wenn ihre Lungen bereits der Sitz einer tuberkulösen Affektion sind und wenn sie ihr von Tuberkelbazillen wimmelndes Sputum gewohnheitsgemäß verschlucken.

Im Allgemeinen brauchen wir, wie bereits (S. 719) erörtert, die tierischen Tuberkelbazillen für die Tuberkuloseinfektion des Menschen nicht besonders zu fürchten, zumal wir wissen, welche große Mengen von Tuberkelbazillen an die so empfänglichen Meerschweinchen verfüttert werden müssen, um sie zu infizieren. Wir haben alle Veranlassung zu der Annahme, daß sich der erwachsene Mensch gegenüber den per os in den Darm gelangten Tuberkelbazillen ebenso verhält. Wenn der Perlsuchtbazillus beim Menschen regelmäßig eine fortschreitende Tuberkulose erzeugen würde, könnte die primäre Tuberkulose des Darmes und der Mesenterialdrüsen nicht eine so seltene Krankheit sein, denn Perlsuchtbazillen nimmt der Mensch mit Milch oder Butter überaus häufig in sich auf. Bei systematischen Untersuchungen findet man Tuberkelbazillen in zahlreichen Milchproben, namentlich in solchen, die aus Sammelmolkereien oder aus größeren Betrieben stammen, in denen die Milch verschiedener Kühe gemischt wird. *Eber* fand in Leipzig Marktproben von Milch zu 10%, von Butter zu 12%, von Sahne und Quark zu 4% tuberkelbazillenhaltig. Die Ergebnisse aus anderen Großstädten lauten ähnlich. Es ist ja leicht erklärlich, daß hier, wenn auch nur eine der milchliefernden Kühe Eutertuberkulose hat, mit deren Milch die ganze Mischmilch infiziert wird. Kühe, die hochgradig tuberkulös sind, und besonders solche, die an Eutertuberkulose leiden, scheiden Tuberkelbazillen in großer Menge aus, und ihre Milch ist für den Verkehr deshalb nicht zuzulassen. Auch die Milch von Tieren, die zwar noch keine ausgesprochenen Krankheitszeichen der Tuberkulose aufweisen, aber auf Tuberkulin reagieren, ist nicht immer

frei von Tuberkelbazillen und deshalb zu beanstanden. Es handelt sich in solchen Fällen meist um die Anfangsstadien der Eutertuberkulose, die durch die klinische Untersuchung nicht zu erkennen sind.

Das Fleisch von Rindern oder anderen Tieren, die an generalisierter Tuberkulose litten, enthält unter Umständen ebenfalls Tuberkelbazillen. Diese sind so resistent, daß sie sich lange halten, wenn die Fleischwaren in rohem oder, wie es bei Wurstwaren häufig der Fall ist, nur leicht geräuchertem Zustande genossen werden. Aber nach dem Fleischbeschaugesetz wird das Fleisch hochgradig tuberkulöser Tiere in ungekochtem Zustande für den Verkehr nicht freigegeben und scheidet daher als Infektionsquelle aus. Zudem ist selbst bei generalisierter Tuberkulose das Fleisch, wie z. B. umfangreiche, von *Wyss* an Meerschweinchen angestellte Impfversuche bewiesen haben, nur dann infektionsfähig, wenn das Blut der kranken Tiere Tuberkelbazillen in größerer Menge enthielt.

Bedeutung der Infektionsgelegenheit.

Die Gefahr der Tuberkuloseerkrankung für den Einzelnen und die Gesamtheit des Volkes wird durch die Häufigkeit und Größe der **Infektionsgelegenheit** bedingt. Wie schon gesagt, kommt als Infektionsquelle vor allen Dingen der an Lungenschwindsucht leidende Mensch in Betracht. Die Statistik der Todesursachen zeigt, daß die Zahl der Phthisiker sehr groß ist. Wird doch z. B. in Preußen etwa der zehnte Teil aller Todesfälle durch Schwindsucht bedingt! Man darf daraus aber nicht, wie einige Autoren es wollen, folgern, daß jeder Mensch gewissermaßen ständig in Infektionsgefahr ist. Die zuerst von *Nägeli* auf Grund umfangreicher Leichenuntersuchungen aufgestellte Behauptung, daß der bei weitem größte Teil aller Erwachsenen Residuen alter tuberkulöser Infektion aufweise, beweist nicht, daß der Tuberkelbazillus ubiquitär ist, sondern nur, daß die Tuberkulose unter den Menschen außerordentlich weit verbreitet ist.

Wir sahen, daß die Gefahr der Einatmung des Tuberkuloserregers hauptsächlich in geschlossenen Räumen gegeben ist, wenn die Kranken mit ihrem Auswurf unvorsichtig umgehen. Der Kulturzustand und im besonderen die Wohnungsverhältnisse der Kranken sind für die Übertragung von ausschlaggebender Bedeutung. In den hellen, sauberen Wohnungen der Bessersituierten kommt es sehr viel seltener zu einer Verstreuung des Virus, weil hier in der Regel auch das Sputum in einer für die Umgebung unschädlichen Form beseitigt wird. In den Wohnungen der Armen dagegen, die eng und staubig, dem Licht und der Luft wenig zugänglich sind, in denen ferner der Kranke seinen Auswurf oft in unglaublich leichtsinniger Weise auf den Fußboden entleert, kommt es naturgemäß schon viel leichter zur Infektion der Mitbewohner. Es wohnen ja hier auch meist viel mehr Personen in einem Raume zusammen, als in den Häusern der Wohlhabenden, sodaß häufig die Krankheitskeime auf mehrere Familienmitglieder gleichzeitig übertragen werden. Die Tuberkulose ist, wie auch die Epidemiologie zeigt, eine ausgesprochene Wohnungs- und Familienkrankheit.

Daß die Art der Wohnungsreinigung für die Tuberkuloseverbreitung nicht gleichgültig ist, leuchtet ohne weiteres ein: trockenes Ausfegen wirbelt Staub auf, während feuchtes Aufwischen des Fußbodens eine Verstäubung des verspritzten infektiösen Sputums verhindert. Von der Familie erkranken unter diesen Verhältnissen ebenso oft die Ehegatten der Kranken wie die Kinder. Es muß diese Erfahrungstatsache besonders betont werden.

Vererbung der Tuberkulose.

Wir kommen damit zur Frage der **Vererbung.** Die „hereditäre Belastung“ der Kranken hat schon seit langem in der klinischen Anamnese eine bedeutende Rolle gespielt und tut dies vielfach auch heute noch. Bis zu einem gewissen Grade ist die Frage, ob Eltern oder Geschwister, womöglich noch Großeltern usw. der Untersuchten an Tuberkulose leiden, ja berechtigt, aber die Hauptsache für die Erforschung der Krankheitsentstehung muß immer die Infektionsgelegenheit bleiben, nicht die Erblichkeit! Wenn Kinder einer tuberkulösen Mutter, die in stetiger engster Berührung, womöglich unter sehr unhygienischen Verhältnissen mit ihnen lebt, an Schwindsucht erkranken, so geschieht dies nicht, weil die Kinder die Tuberkulose ererbt haben, sondern weil sich fortdauernd die Gelegenheit bot, daß die Kinder das verstäubte oder verspritzte bazillenhaltige Sputum der Mutter einatmeten.

Cornet verdanken wir umfangreiche statistische Beweise für die im Gegensatz zur Vererbung weit wichtigere Bedeutung der Infektionsgelegenheit. Wenn Kinder tuberkulöser Eltern frühzeitig, bevor eine Infektion erfolgen kann, von diesen entfernt und in tuberkulosefreien Familien aufgezogen werden, bleiben sie gesund. Man hat dies vielfach, namentlich in Waisenhäusern, unumstößlich festgestellt. Kinder dagegen, die von gesunden Eltern und aus ganz tuberkulosefreien Familien stammen, aber in Häusern aufgezogen werden, wo sie mit Schwindsüchtigen in nahe und häufige Berührung kommen, erkranken sehr leicht an Tuberkulose. Es ist deshalb auch gar nicht selten, daß Personen aus der Umgebung eines Phthisikers erkranken, die in keinem Verwandtschaftsverhältnis zu ihm stehen, aber seinem Haushalte angehören: Dienstpersonal, Lehrlinge usw. Auch die häufigen Infektionen, die man beim Krankenpflegepersonal beobachtet, gehören hierher. Man muß allerdings immer bedenken, daß die Infektionsgefahr nur dann groß ist, wenn der Kranke ein bazillenreiches Sputum entleert, was bekanntlich nicht in allen Stadien der Krankheit gleichmäßig der Fall ist, und mit diesem unvorsichtig umgeht.

Es drängt sich die Frage auf, wie man sich die „Vererbung“ der Tuberkulose vorstellen könnte? Da käme zunächst die germinative Übertragung des Virus in Frage. Durch den väterlichen Samen könnte die Frucht schon tuberkulös werden. Man hat verschiedentlich im Sperma von Phthisikern Tuberkelbazillen nachgewiesen; es handelte sich hier aber immer um Männer, die entweder an Nebenhodentuberkulose oder an Miliartuberkulose litten. Die Zahl der Bazillen ist auch in diesen Fällen so gering, daß meist nur der Tierversuch positive Resultate gibt. Es ist nicht anzunehmen, daß die Tuberkelbazillen, die doch niemals in das Innere der Spermatozoen vordringen, sondern stets frei in der Samenflüssigkeit gefunden werden, mit dem das Ei befruchtenden Samenfaden in das letztere eindringen. Wenn dies wirklich der Fall wäre, würde sich das Ei zweifellos nicht entwickeln, sondern zugrunde gehen wie alle Zellen, die von Tuberkelbazillen invadiert sind. Die Tierversuche haben jedenfalls, obwohl die Bedingungen möglichst günstig gestellt wurden, niemals eine einwandfreie Übertragung von Tuberkelbazillen in die Eizelle durch den väterlichen Samen erkennen lassen.

Anders steht es mit der Frage, ob Tuberkelbazillen von der Mutter auf plazentarem Wege auf den Fötus übergehen können. Diese Frage muß prinzipiell bejaht werden. Die Fälle kongenitaler Tuberkulose, bei der die primäre Lokalisation der Erreger in der Leber und den Pfortaderdrüsen des Kindes ihren Sitz hat, sind jedoch äußerst selten und werden nur beobachtet, wenn die Mütter sich in den Endstadien der Tuberkulose befanden oder an Miliartuberkulose litten.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle zweifelloser kongenitaler Tuberkulose betreffen meist Föten von Müttern, die während der Schwangerschaft der Tuberkulose erlagen, oder Kinder, die nur wenige Tage oder Wochen lebensfähig waren. Ähnlich sind die Ergebnisse der Tierversuche: auch hier wurden positive Resultate bei Föten nur durch enorme Mengen von Tuberkelbazillen erzielt, die den gesamten Organismus des Muttertieres geradezu überschwemmten. Wo aber die Kinder tuberkulöser Eltern nicht nur längere Zeit lebensfähig sind, sondern sogar viele Jahre hindurch an latenter Tuberkulose leiden sollen, ist auch die plazentare Übertragung der Erreger sicherlich nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Daß die Tuberkulose bei Kindern der ersten Lebensmonate und -jahre verhältnismäßig viel seltener Todesursache ist als in späteren Jahren, beweist ebenfalls, daß die extrauterine Infektion durch die tuberkulösen Anverwandten die entscheidende Rolle spielt.

Ererbte Disposition.

Wenn somit eine direkte Vererbung des Tuberkulosevirus von den Eltern auf das Kind praktisch nicht in Betracht kommt, so ist doch die **Vererbung einer Disposition** zur Tuberkulose nicht von der Hand zu weisen. Die Bedeutung dieser Dispositionsvererbung wird allerdings vielfach überschätzt. Sie dürfte weniger darin ihren Grund haben, daß den Tuberkelbazillen das Eindringen in den disponierten Organismus im Vergleich zum gesunden Körper erleichtert wird, als vielmehr darin, daß die Kinder von Tuberkulösen ganz im allgemeinen gegen Infektionen weniger widerstandsfähig sind. Auf die äußeren Kennzeichen der angeborenen „phthisischen Anlage" ist nicht allzu viel zu geben. Die bekannten Zeichen des sogenannten „Habitus phthisicus" — schmale, flache Brust, Abstehen der Schulterblätter, tiefliegende Supra- und Infraklavikulargruben, blasse, zarte Haut — weisen bei weitem nicht alle an Phthise erkrankenden Nachkommen Tuberkulöser auf, und andrerseits kommen sie auch bei Personen zur Beobachtung, die weder aus tuberkulösen Familien stammen, noch selbst während eines langen Lebens an Tuberkulose erkranken.

Erworbene Disposition.

Neben der ererbten Disposition spielt zweifellos eine wichtigere Rolle die **erworbene Disposition.** Diese hängt vielfach mit der Beschäftigung zusammen, und tatsächlich ist der Beruf, wie die Statistik zeigt, nicht ohne Einfluß auf die Tuberkulosemorbidität. Besonders gefährdet sind die Berufsarten, bei denen die Menschen zur Inhalation scharfen Staubes gezwungen sind, z. B. Steinarbeiter, oder bei denen das Handwerk eine gebückte Stellung erfordert, z. B. Schneider. In ersterem Falle schafft der Staub kleinste Verletzungen der Respirationsschleimhäute und erleichtert somit den mit ihm eindringenden Tuberkelbazillen die Invasion, in letzterem Falle ist wohl die schlechte Ventilierbarkeit der Lunge der Grund der häufigen Infektion. Daß hier, wie überall, die Infektionsgelegenheit erst das ausschlaggebende Moment ist, und daß nebenbei die unhygienischen Zustände der Werkstätten, schlechte Ernährung usw. die Ansteckung erleichtern, ist nach unseren früheren Darlegungen ohne weiteres verständlich.

Auch Krankheitszustände schaffen vielfach für die Tuberkuloseinfektion eine Disposition. So wirkt die Zuckerharnruhr disponierend; Diabetiker gehen auffallend häufig nicht an ihrem Grundleiden, sondern an Tuberkulose zugrunde. Es ist damit aber noch nicht gesagt, daß die Tuberkulose hier immer ein sekundäres Leiden ist. Man muß annehmen, daß der abnorme Zustand des Stoffwechsels dem Tuberkuloseerreger sein Zerstörungswerk wesentlich erleichtert, und daß infolgedessen auch Tuberkuloseherde, die bei einem Gesunden spontan ausheilen würden, beim Diabetiker zu einem fortschreitenden Prozeß werden, der nun rapide dem Leben ein Ende bereitet. Daß fernerhin Katarrhe der oberen Luftwege eine tuberkulöse Infektion vielfach erleichtern oder die Ausbreitung eines kleinen Herdes

begünstigen, ist bekannt; es braucht in dieser Beziehung nur daran erinnert zu werden, daß die Lungentuberkulose häufig im Anschluß an Influenza, Masern, Keuchhusten usw. auftritt und manifest wird.

Tuberkulosehäufigkeit der einzelnen Lebensalter.

Wenn wir die soeben kurz skizzierten Entstehungsursachen der menschlichen Tuberkulose noch einmal kurz zusammenfassen, so ist die erbliche Übertragung der Tuberkuloseerreger als nicht erwiesen und die Vererbung einer besonderen Disposition als wenig bedeutungsvoll anzusehen. Das Hauptmoment bildet stets die Gelegenheit zur Infektion, und diese ist überall dort gegeben, wo der bazillenhaltige Auswurf eines Phthisikers, verstäubt oder an feinsten Tröpfchen des Sekretes haftend, in den Respirationstraktus des Gesunden eingeatmet wird. Betrachten wir nun die **Tuberkulosehäufigkeit der einzelnen Lebensalter** nach diesen Gesichtspunkten, so ergibt die Statistik, daß die Tuberkulosemortalität im Kindesalter zunächst relativ groß ist, solange das Kind die größte Zeit des Tages im Hause zubringt und daselbst der Infektionsgefahr ausgesetzt ist. Sobald das Kind mehr ins Freie kommt, also etwa vom 3. Jahre ab, sinkt die Sterblichkeitsziffer und steigt erst wieder an, wenn das Erwerbsleben seine mannigfachen Schädigungen der Gesundheit zur Geltung kommen läßt und den Menschen wieder für den größten Teil des Tages an das Haus fesselt. Bis zum 60. Jahre etwa steigt die Mortalität andauernd, erst dann sinkt sie, weil die Berufsschädigungen nunmehr fortfallen, langsam ab. Beim weiblichen Geschlecht ist das Sterblichkeitsverhältnis in den späteren Kinderjahren etwas höher, weil die Mädchen weniger ins Freie kommen als die Knaben. Im mittleren Lebensalter jedoch fallen die Berufsinfektionen bei den Frauen größtenteils fort, sodaß hier die Mortalität geringer ist. Näheren Aufschluß hierüber gibt die nachstehende Tabelle *Gottsteins*:

Altersklasse	Von 10 000 Lebenden der Altersklassen starben an Tuberkulose:		
	männlich	weiblich	überhaupt
Von 0—1 Jahr	24·11	19·11	21·65
„ 1—2 Jahren	16·03	13·39	14·72
„ 2—3 „	8·41	8·69	8·55
„ 3—5 „	5·97	6·02	6·00
„ 5—10 „	3·77	4·80	4·28
„ 10—15 „	3·97	7·17	5·56
„ 15—20 „	12·23	15·37	13·79
„ 20—25 „	19·55	19·92	19·74
„ 25—30 „	19·26	21·94	20·59
„ 30—40 „	19·21	20·23	19·72
„ 40—50 „	22·95	16·17	19·51
„ 50—60 „	28·42	16·00	21·89
„ 60—70 „	29.64	19·27	23·93
„ 70—80 „	19·66	14·67	16·84
über 80 „	7·27	9·45	8·56
Zusammen	15·67	14·58	15·12

Tuberkuloseimmunität.

Eine **natürliche Immunität** gegen Tuberkulose gibt es beim Menschen nicht. Wir müssen annehmen, daß alle Rassen gleichmäßig für diese Krankheit empfänglich sind und dort, wo scheinbare Immunität besteht, nur der Mangel an Infektionsgelegenheit diese vortäuscht. Dafür

sprechen epidemiologische Beobachtungen und Versuche an Tierarten, die für Tuberkulose ungefähr ebenso empfänglich sind, wie der Mensch. Meerschweinchen z. B. erkranken bei allen Infektionsarten (Inhalation, subkutane und kutane Impfung) zu 100% an Tuberkulose. Man ist deshalb auch wohl zu der Behauptung berechtigt, daß virulente Tuberkelbazillen, wenn sie in genügender Anzahl in einen menschlichen Organismus eindringen und in ihm haften, stets eine Infektion herbeiführen. Allerdings ist der Verlauf der letzteren von der Resistenz des Betroffenen, die durch individuelle Anlagen und den allgemeinen Gesundheitszustand bedingt wird, abhängig. Alle seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus und namentlich seit der Verfeinerung der klinischen und spezifischen Diagnostik der Tuberkulose durchgeführten Beobachtungen, die durch Obduktionsbefunde vielfach bestätigt sind, zeigen, daß da, wo natürliche Immunität gegen Tuberkulose zu bestehen scheint, eine Resistenz vorliegt, die auf einer latenten Infektion mit in Narben oder ins Gleichgewicht geratenen Prozessen noch lebenden Tuberkelbazillen beruht. Man bezeichnet diese durch Schädigungen des Organismus (Krankheiten anderer Art usw.) entfernbare, daher relative Resistenz auch als „Infektionsimmunität“ oder als kompensierten Infekt (s. S. 82). Darauf hat auch *Römer* die Tatsache zurückzuführen versucht, daß die menschliche Lungenphthise im Verhältnis zu der Verbreitung der Tuberkelbazillen in unserer Umgebung nicht häufiger zustandekomme; nur wenn durch ungünstige Umstände, durch besonders häufige und massive Infektionen die relative Immunität gebrochen wird, reicht diese Immunität nicht aus. Es entsteht dann ebenso wie bei den wenigen Personen, die nie in ihrem Leben mit dem Tuberkelbazillus infiziert wurden, auf neue Infekte hin eine schnell fortschreitende Lungentuberkulose. Von manchen Klinikern wird die *v. Pirquet*sche Reaktion als Gradmesser dieser Immunität angesehen.

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus war man eifrig bemüht, **auf künstlichem Wege** eine **aktive** oder auch **passive Immunisierung** gegen Tuberkulose zu erreichen. Die ersten dahinzielenden Versuche wurden von *Robert Koch* bei Tieren, die schon mit Tuberkulose behaftet waren, angestellt. *Koch* hatte nämlich beobachtet, daß tuberkulöse Meerschweinchen schon durch kleine, für gesunde Tiere völlig harmlose Mengen abgetöteter, verriebener und in Wasser aufgeschwemmter Tuberkelbazillen getötet werden. Wenn die Dosis der injizierten Bakterienmasse noch weiter herabgesetzt ward, erwies sich diese Behandlung zunächst als lebensverlängernd. Bei Wiederholung der Injektionen kam es zuweilen sogar zur Heilung der bestehenden Tuberkuloseherde. Die injizierten Bazillen wurden nicht resorbiert, sondern blieben an der Injektionsstelle liegen und gaben häufig zur Enstehung lokaler Eiterherde Veranlassung. *Koch* schloß aus diesen Ergebnissen, daß das heilende Prinzip eine lösliche Substanz sei, die aus den Tuberkelbazillenleibern durch die Körpersäfte ausgelaugt werde. Er nannte diese von den Tuberkelbazillen gelieferten Stoffe „Tuberkuline“.

Alttuberkulin.

Das zuerst empfohlene Präparat, das sogenannte **Alttuberkulin,** enthält sämtliche in Wasser und Glyzerin löslichen Stoffe der Tuberkulosekulturen und wird folgendermaßen hergestellt:

Kulturen des Tuberkelbazillus (Typus humanus), die auf Glyzerinbouillon 6—8 Wochen lang bei einer konstanten Temperatur von 37° C üppig gewachsen sind,

werden zwecks Sterilisierung ½ Stunde lang im strömenden Dampf erhitzt und dann bei 70° vorsichtig bis auf den 10. Teil ihres ursprünglichen Volumens eingedampft. Dann werden sie heiß durch keimdichte Porzellankerzen filtriert. Nach dem Erkalten wird das Filtrat mit 0·5% Phenol versetzt. Das Tuberkulin bleibt hierauf mehrere Wochen an einem kühlen Orte stehen, wobei sich ein Bodensatz von indifferenten Substanzen abscheidet. Nach nochmaliger Filtration ist das Alttuberkulin gebrauchsfertig und wird zur Abgabe in Fläschchen von 1 *ccm*, 5 *ccm* und 50 *ccm* Inhalt abgefüllt. Wenn es, vor Licht geschützt, an einem kühlen Orte in sterilisierten, mit Glasstöpseln versehenen Flaschen aufbewahrt wird, ist es längere Zeit haltbar. Die Verdünnungen des Präparates werden mit 0·5prozentiger Phenollösung hergestellt. Ihr Wert wird ebenso berechnet, wie wir es früher bei der Berechnung der Serumverdünnungen kennen gelernt haben, d. h. 1 *mg* Tuberkulin entspricht 1 *ccm* einer 1000fachen Verdünnung des Präparates.

Neutuberkulin.

Das **Neutuberkulin,** auch kurz „T. R." genannt, wird aus den Leibern der Tuberkelbazillen gewonnen. Bei der Herstellung des Neutuberkulins ging *Koch* von der Absicht aus, dem Körper alle Bestandteile der Tuberkelbazillen in resorbierbarer Form einzuverleiben und dadurch ebenso eine aktive Immunisierung zu erreichen, wie wir beispielsweise die aktive Immunisierung gegen Typhus, Cholera usw. durch Injektion der abgetöteten Bakterienleiber anstreben. Als Index für den Fortschritt des Immunisierungsprozesses bei den mit T. R. Behandelten sah *Koch* die Agglutinationswerte an, die das Blutserum der Patienten gegenüber Tuberkelbazillen aufweist.

Koch befreite die bei der Filtration der Glyzerinbouillonkulturen auf dem Filter zurückbleibende Bakterienmasse zunächst oberflächlich zwischen Fließpapier von der ihr anhaftenden Flüssigkeit und trocknete sie dann scharf im Exsikkator. Durch sorgfältiges Zermahlen in Kugelmühlen zwischen Porzellankugeln entsteht schließlich ein weißes amorphes Pulver, das, im Ausstrichpräparat untersucht, keine formerhaltenen und typisch färbbaren Tuberkelbazillen mehr enthält und auch im Kulturversuch kein Wachstum ergibt. Dieses Pulver wird nun mit Wasser solange extrahiert, bis alle löslichen Produkte vollkommen ausgelaugt sind. Die hierbei erhaltene Lösung wird als „T. O." bezeichnet. Sein Hauptaugenmerk wandte *Koch* jedoch dem unlöslichen Rückstande zu, da er diesen für den Immunisierungsprozeß für äußerst wertvoll hielt. Es gelang ihm, durch abwechselndes Aufschwemmen in Wasser und darauffolgendes Zentrifugieren den unlöslichen Rückstand zu einer Reihe äußerst feiner Emulsionen zu verarbeiten, deren Gemisch er als Tuberkulin „T. R." bezeichnete. 1 *ccm* des Präparates enthält die wirksame, d. h. unlösliche Substanz von 10 *mg* Tuberkelbazillen, die, wie zahlreiche Versuche ergaben, durchschnittlich 2 *mg* fester Substanz entspricht. Als Verdünnungsflüssigkeit dient 20proz. Glyzerinwasser. Die Originalflüssigkeit ist lange Zeit unverändert haltbar, Verdünnungen dagegen halten sich höchstens 14 Tage lang.

Die Prüfung auf die Agglutinationsfähigkeit wird so vorgenommen, daß das Blutserum in fallenden Mengen zu einer mit Phenol-Kochsalzlösung hergestellten gleichmäßigen, durch Zentrifugieren von den unlöslichen Partikelchen befreiten 10000fachen Verdünnung der zertrümmerten Tuberkelbazillen, wie sie zur T. R.-Bereitung verwendet werden, zugefügt wird. Man prüft Verdünnungen des Serums von 1 : 10, 1 : 25, 1 : 50, 1 : 75 und 1 : 100, indem man

zu 0·9 *ccm* der Testflüssigkeit 0·1 *ccm* des Serums, bzw.
„ 1·0 „ „ „ 0·04 „ „ „ „
„ 1·0 „ „ „ 0·02 „ „ „ „
„ 1·5 „ „ „ 0·02 „ „ „ „
„ 2·0 „ „ „ 0·02 „ „ „

hinzufügt. Bei positivem Ausfall der Reaktion tritt spätestens nach 15—20 Stunden im Eisschrank eine deutliche Niederschlagsbildung ein. Wenn das untersuchte Serum die Bazillenemulsion bis 1 : 100 noch agglutiniert, sind auch noch entsprechend höhere Verdünnungen zu prüfen. Agglutinationswerte von 1 : 50 und 1 : 100 werden im Verlaufe der Behandlung mit Neutuberkulin sehr oft erreicht.

Bazillenemulsion

Aber die Resultate erschienen noch nicht befriedigend und zwangen *Koch* zu der Annahme, daß für die Erzeugung der Agglutinine den

löslichen, toxischen und infolgedessen reaktionserregenden Bestandteilen der Bazillen, die bei der Herstellung des T. R. sorgfältigst entfernt werden, eine wichtige Rolle zuzuschreiben sei. Er stellte deshalb ein neues Präparat her, das die gesamte Leibessubstanz der Tuberkelbazillen in einer zur Applikation geeigneten Form enthält. Es ist dies die **Tuberkelbazillen-Emulsion.**

Zur Gewinnung dieses Präparates werden 0·5 *g* zerriebene Tuberkelbazillen in einem Gemisch von 50 *ccm* Glyzerin und 50 *ccm* Wasser aufgeschwemmt und durch anhaltendes Schütteln zu einer feinen Emulsion verarbeitet, in der durch Zusatz von 1% Phenol sämtliche Tuberkelbazillen abgetötet werden. In jedem Kubikzentimeter des fertigen Präparates sind demnach 5 *mg* Bazillensubstanz enthalten. Als Verdünnungsflüssigkeit dient 0·8proz. sterile Kochsalzlösung, der man, wenn die Verdünnung mehrere Tage verwendbar sein soll, 0·5% Karbolsäure zusetzt.

Andere Tuberkuline.

In den letzten Jahren seines Lebens hat *R. Koch* ein „albumosefreies Tuberkulin" hergestellt und erprobt. Es wird durch Züchtung der Tuberkelbazillen auf einem Nährboden gewonnen, der als einzige Stickstoffquelle Asparagin enthält; alle Zusätze von Albumosen und Pepton, von Extraktivstoffen aus Fleisch oder Blut wurden vermieden.

Nach den Angaben von *Möllers* wird dieses Tuberkulin folgendermaßen gewonnen: Erlenmeyerkölbchen, die mit albumosefreiem flüssigem Nährsubstrat (S. 710) gefüllt sind, werden mit einer Reinkultur von humanen Tuberkelbazillen beimpft und etwa 2 Monate lang im Brutschrank bei 37° belassen. Nach dieser Zeit ist die Oberfläche der Kulturflüssigkeit mit einem dicken Rasen Reinkultur bewachsen, während gleichzeitig die Nährflüssigkeit auf etwa ein Viertel ihres Ursprungsvolumens verdunstet ist. Sobald die Verdunstung weit genug vorgeschritten ist, werden die Tuberkelbazillen durch mehrfache Filtration von der Kulturflüssigkeit getrennt. Diese letztere stellt, nachdem durch Zusatz und genügend lange Einwirkung von 0·5% Karbolsäure etwa noch vorhanden gewesene Tuberkelbazillen abgetötet sind, das zur Behandlung fertige albumosefreie Tuberkulinpräparat dar.

Bei Verwendung dieses Präparates, das durch die Hoechster Farbwerke in den Handel gebracht wird, lassen sich durch Fernhalten der Fleischextraktivstoffe und des Peptons etwaige rein durch Albumose erzeugte Fieberbewegungen verhüten.

Von weiteren Tuberkulinpräparaten, die in neuerer Zeit von verschiedenster Seite empfohlen wurden, die aber sicher erwiesene stärkere Heilwirkungen, als die *Koch*schen Tuberkuline nicht haben, seien hier kurz nur folgende erwähnt:

Spengler empfahl ein „Vakuumtuberkulin", das bei niedriger Temperatur im Vakuum eingeengt wird. — Im Jahre 1910 wurde durch *Gordon* ein von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten befreites Alttuberkulin unter dem Namen „Endotin" warm empfohlen, weil sich bei seiner Anwendung Fieberreaktionen völlig vermeiden ließen. Wie *Jochmann* und *Möllers* feststellten, ist dieses Präparat überaus arm an spezifisch wirksamen Stoffen.

Rosenbach stellt ein Tuberkulin aus Tuberkelbazillenkulturen her, die nach 6—8 Wochen mit Trichophyton holosericum album infiziert werden. Nach 10 bis 12 Tagen sind die Kulturen von dem Myzel des Pilzes überzogen. Die Kulturmasse wird dann abgehoben, in Glyzerinkarbolsäurelösung zerrieben, filtriert und mit der ebenfalls filtrierten Flüssigkeit des Nährbodens vereinigt. Das Volumen des Ganzen wird auf das Zehnfache der Bakterienmenge (Tuberkelbazillen + Trichophyton) eingeengt und mit 0·5% Karbolsäure versetzt. Der Trichophytonpilz soll die labilen giftigen Substanzen der Tuberkelbazillenkultur zerstören, die immunisierenden stabileren aber unverändert lassen. Das Mittel soll 100mal weniger giftig sein als Alttuberkulin.

Als Molliment (Prosperol, Tebesapin) werden Extrakte aus Tuberkelbazillen hergestellt, die mit Ölseifenlösung behandelt werden, als Oxytuberkulin ein mit Wasserstoffsuperoxyd behandeltes Tuberkulin, als Eisentuberkulin ein mit Eisenoxychlorid versetztes Tuberkelbazillenpräparat.

Um eine aktive Immunisierung des Körpers gegen das Gift der Tuberkelbazillen zu erzielen, benutzte *Buchner* ein Präparat, das er durch Auspressen von

Tuberkelbazillenkulturen unter hohem Druck gewann und Tuberkuloplasmin nannte. Es ist dies eine klare Flüssigkeit, die durch Kieselgurfilter keimfrei filtriert und dann durch Glyzerin- und Kochsalzzusatz konservierbar gemacht wird. *Klebs* verwendete ein durch Fällung mit Alkohol und Extraktion des Niederschlages durch Alkohol, Chloroform und Benzol gereinigtes Tuberkulin, das von ihm Tuberkulozidin genannt wird. In ähnlicher Weise stellte er noch ein anderes Präparat, Antiphthisin, aus filtrierten Kulturen her, das er in Verbindung mit dem Tuberkulozidin in Anwendung brachte. — *Landmanns* Tuberkulol wird durch fraktionierte Extraktion entfetteter und zerkleinerter Tuberkelbazillen mit Kochsalzlösung und Glyzerin gewonnen, die bei allmählich von 40° auf 100° C gesteigerter Temperatur vorgenommen wird. — *Beranek* hat durch Behandlung von Tuberkulosekulturen mit Hilfe von Chemikalien eine Substanz ausgefällt, die auch *Sahli* u. m. a. als therapeutisch besonders wirksam hinstellen. Es liegen keine genauen Angaben vor, wie die Konstanz des Präparates gewährleistet und seine Wertbestimmung vorgenommen wird.

Als „Partigene" (Partialantigene) werden von *Deycke* und *Much* die durch Einwirkung von verdünnter Milchsäure, Äther und Alkohol auf die Kulturen von Tuberkelbazillen gewonnenen Stoffe bezeichnet. Durch diese chemischen Eingriffe wollen die Autoren drei Partialstoffe ungeschädigt erhalten haben: einen Eiweißkörper H, einen Lipoidstoff und ein Neutralfett (N). Die Behauptung, daß sich durch Injektion dieser Partialantigene mehr als mit den *Koch*schen Präparaten, und zwar eine „Vollimmunität" gegen Tuberkulose erreichen lasse, wird in diesem Umfange nur von den Entdeckern der Partigene und vereinzelten Ärzten aufrecht erhalten. Wenn die Partigene therapeutisch oder prophylaktisch mehr als die Tuberkuline leisteten, so würde sich das vor allem experimentell bei tuberkulösen Tieren nachweisen lassen, bei denen das Tuberkulin nur eine beschränkte Heilwirkung entfaltet. Auffallenderweise haben aber weder *Much* noch *Deycke* Tierversuche zur Stütze ihrer Behauptung angestellt oder überhaupt experimentell den Nachweis erbracht, daß ihre Partialantigene wirkliche Antigene sind, d. h. spezifische Antikörper erzeugen können. Die Bildung von Antikörpern gegen Lipoide ist bisher noch nicht mit Sicherheit geglückt. Da, wo Lipoidantikörper entstanden sein sollten, war der Nachweis, daß die als Antigene dienenden Lipoide völlig einwandfrei waren, nicht erbracht. Wie *Sahli* mit Recht betont, sind die Partialantigene sehr willkürlich ausgesucht, und ihre Zahl ist wahrscheinlich ungeheuer viel größer, als sich *Much* und *Deycke* das träumen lassen. Es ist jedenfalls durch nichts bewiesen, daß durch die willkürlich ausgewählten Antigene sich eine „Vollimmunität" gegen Tuberkulose, die es gar nicht gibt, erreichen läßt.

Wertbestimmung.

Die **Wertbestimmung der Tuberkuline** wurde nach *Kochs* ursprünglicher Vorschrift so ausgeführt, daß festgestellt wurde, ob 0·5 *ccm* Tuberkulin ein ungefähr 4 Wochen vorher subkutan mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen innerhalb 30 Stunden unter Erzeugung heftiger hämorrhagischer Entzündung in der Umgebung der tuberkulösen Herde tötet. Jetzt wird in der Weise vorgegangen, daß die genauen Vergleichswerte gegenüber einem Standardtuberkulin festgestellt werden. Eine größere Anzahl Meerschweinchen von gleichem Gewicht (350—400 *g*) wird gleichmäßig mit 0·5 *mg* einer frischen, in 0·5 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung homogen aufgeschwemmten, 12—14tägigen Bouillonkultur subkutan infiziert. Sobald die Tiere tuberkulös geworden sind, was man an der in der Regel am Ende der dritten Woche einsetzenden und dann fortschreitenden Gewichtsabnahme erkennen kann, prüft man zunächst in einem Vorversuch, ob 0·3—0·5 *ccm* Standardtuberkulin die Tiere akut tötet. Hat dieser Vorversuch ergeben, daß die Tiere reif sind, so werden im eigentlichen Prüfungsversuch zwei Parallelreihen zu je 6 Meerschweinchen angesetzt. Die Tiere der ersten Reihe erhalten subkutan steigende Dosen (0·05—0·075—0·1—0·15—0·2—0·3) des Standardtuberkulins, die Tiere der zweiten Reihe entsprechende Dosen des zu prüfenden Präparates. Zur genaueren Dosierung wird eine 10fache Verdünnung der Originalpräparate benutzt und dementsprechend 0·5—3·0 *ccm* injiziert. Der Titer liegt bei Verwendung reifer Tiere meist bei 0·1 bzw. 0·15. Der Tod der Tiere muß in den ersten 24 Stunden eintreten und der Sektionsbefund bei den eingegangenen Tieren die für die Tuberkulinwirkung charakteristischen Veränderungen ergeben. Bei vollwertigen Präparaten müssen zur Tötung der Meerschweinchen die gleichen Dosen genügen wie beim Standardtuberkulin. Auch die Komplementablenkungsmethode ist zur Bestimmung der spezifischen Substanzen der Tuberkulinpräparate mit Vorteil verwendbar.

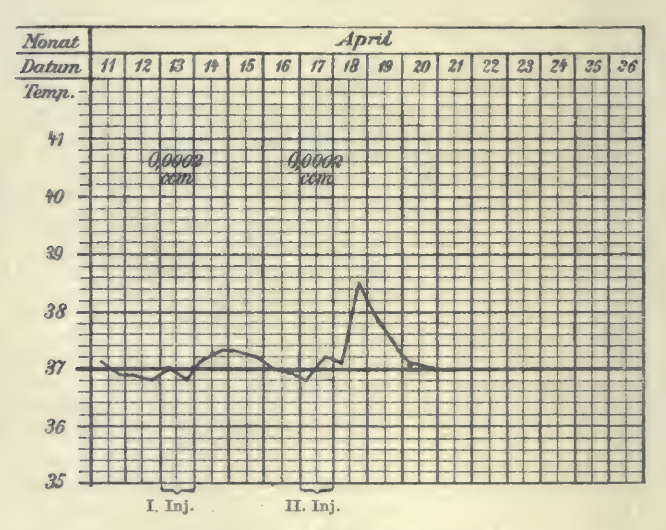
Tuberkulindiagnose.

Das **Tuberkulin** ist heute **als diagnostisches Hilfsmittel** für eine sichere und schnelle Erkennung der Tuberkulose allgemein anerkannt. Es kann hier auf verschiedene Weise angewendet werden. subkutan, intrakutan, perkutan und in Form von Einträufelung auf die Konjunktiva.

Subkutanprobe.

Bei **subkutaner Injektion** wird Tuberkulin von gesunden Menschen in Dosen von 10 *mg*, oft sogar von 50—100 *mg* ohne besondere Krankheitserscheinungen vertragen. Bei Tuberkulösen dagegen tritt, wenn der Krankheitsprozeß auch noch so klein ist, schon bei Dosen von 0·1—1 *mg*, ja oft schon bei noch geringeren Mengen eine ausgesprochene Reaktion ein, die sich in Temperatursteigerung, allgemeiner Abgeschlagenheit, ferner in Gliederschmerzen und lokaler

Fig. 96.



Positiver Ausfall der Tuberkulinprobe.
Leichte Reaktion auf 0·0002 *ccm* nach der I. Injektion. Mittelstarke Reaktion nach Wiederholung der gleichen Tuberkulindosis.
(Nach *Bandelier* und *Röpke*.)

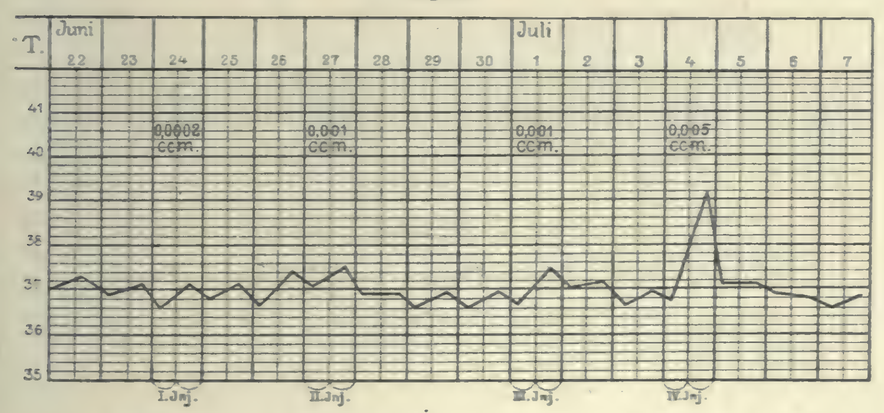
Reaktion an der Injektionsstelle bemerkbar macht. In den tuberkulösen Herden kommt es zu einer akuten Entzündung der erkrankten Gewebe. Bei der Hauttuberkulose kann man die in Rötung und Schwellung bestehende lokale Reaktion deutlich beobachten, bei Lungenherden kann man Vermehrung der Rasselgeräusche, Zunahme der Dämpfung und Vermehrung des Auswurfes feststellen. Im Tierversuch läßt sich außerdem nachweisen, daß nach größeren Tuberkulingaben an den Erkrankungsstellen eine Gewebsnekrose mit Tendenz zur Demarkation und Abstoßung des tuberkulösen Gewebes eintritt.

Die Reaktion ist bei richtiger Wahl der Dosen durchaus spezifisch; selbst Lepröse reagieren z. B. erst auf erheblich größere Dosen als Tuberkulöse.

Nach den von *Bandelier* und *Röpke* in ihrem „Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose" mitgeteilten Erfahrungen geht man am

zweckmäßigsten folgendermaßen vor. Man überzeugt sich zunächst durch Mundmessungen, die mindestens 3 Tage lang 2—3stündlich durchzuführen sind, von dem Gang der Normaltemperatur. Wenn diese 37·3° C nicht übersteigt — Kranke mit höheren Temperaturen sind erst durch Bettruhe ganz zu entfiebern —, beginnt man bei Erwachsenen in der Regel zunächst mit der Injektion von 0·2 *mg* Tuberkulin. Bei besonders schwächlichen Personen und bei Kindern wird man noch geringere Anfangsdosen ($^1/_{20}$—$^1/_{10}$ *mg*) wählen, ebenso bei Lupuskranken, die meist sehr stark reagieren. Die Körpertemperatur wird 3stündlich und auch nachts gemessen, damit die oft kurzdauernden Fieberattacken nicht übersehen werden. Wenn gar keine Reaktion eintritt, steigt man auf 1 *mg*, 5 *mg* und bei kräftigen Leuten auch noch auf 10 *mg*, immer in mindestens 48stündigen Zwischenräumen. Ist auf die erste Injektion eine verdächtige, wenn auch geringe Temperatursteigerung erfolgt, so empfiehlt es sich, die Dosis von 0·2 *mg* nochmals zu geben. Es tritt dann bei Tuberkulösen fast immer die so außerordentlich charakteristische kumulative Wirkung in Erscheinung. Den Verlauf einer solchen Reaktion illustriert Fig. 96. In anderen Fällen kommt es zu einer ausgesprochenen Reaktion aber erst bei einer mehrfachen Steigerung der Dosen (Fig. 97). Wenn auch die Dosis von 10 *mg* ohne Fiebererscheinungen

Fig. 97.



Geringe Reaktion nach der II. Injektion und schwächere nach Wiederholung der gleichen Dosis. Starke Reaktion nach der IV. Injektion auf 0·005 *ccm*. Diagnose: Tuberkulose der rechten Spitze, tuberkulöser Herd im linken Unterlappen (Herdreaktion). (Nach *Bandelier* und *Röpke*.)

vertragen wird, kann man als sicher annehmen, daß der Untersuchte frei von tuberkulösen Herden ist (Fig. 98). Bei positivem Ausfall der Reaktion muß man allerdings immer bedenken, daß diese auch durch einen abgekapselten Herd bedingt sein kann, der für den momentan zu beurteilenden frischen Krankheitsprozeß ganz belanglos ist. Bei alten tuberkulösen Prozessen sind die Fiebersteigerungen oft nur gering.

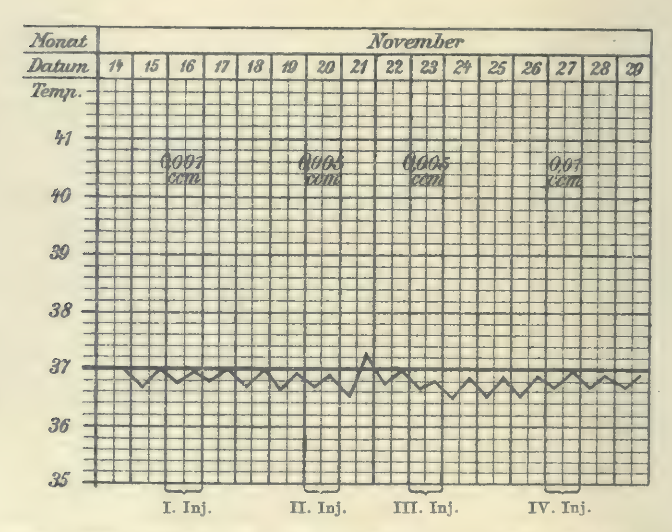
Die **große diagnostische Bedeutung des Tuberkulins,** namentlich für die Frühstadien der Tuberkulose, wird heute wohl kaum noch bestritten. Wir wissen, daß die sachgemäß ausgeführte Tuberkulinprobe, wenn überhaupt, so nur in verschwindend wenigen Fällen versagt und daß sie andrerseits bei Leuten, die bei der Obduktion trotz genauester Untersuchung keinerlei tuberkulöse Affektionen zeigen, nur äußerst selten positiv ausfällt.

Auch für die Diagnostik der Rindertuberkulose hat sich die Tuberkulinprobe als ein durchaus zuverlässiges Erkennungsmittel erwiesen und wird infolgedessen überall angewendet. Die von verschiedenen Seiten aufgestellte Behauptung, daß bei Rindern ein aus Perl-

suchtkulturen gewonnenes Tuberkulin bessere Resultate gebe als das aus menschlichen Tuberkelbazillen hergestellte, hat sich bei Nachprüfungen, die *Weber* und *Dieterlen* anstellten, nicht bestätigt.

Vielfach ist gegenüber der diagnostischen Tuberkulininjektion der Vorwurf erhoben worden, daß durch die von ihr hervorgerufene Reaktion eine Mobilisierung der in einem Lokalherd festsitzenden Tuberkelbazillen und somit eine Generalisierung der Erkrankung erfolgen könne. Die Behauptung von sogenannten Tuberkulinschädigungen ist aber, wie z. B. von *Möllers* und *Oehler* durch exakte Blutuntersuchungen bewiesen wurde, gänzlich ungerechtfertigt. Bei den vielen Tausenden von Tuberkulinproben, die alljährlich bei Menschen bei Verdacht auf Tuberkulose der inneren Organe oder Knochen und Gelenke sowie bei Lupus und in noch größerem Umfange bei Rindern vorgenommen worden sind, haben sich niemals einwandfreie Beweise dafür erbringen lassen, daß schwere Schädigungen verursacht wurden. Neuaussaaten der Erreger von einem Lokalherd aus können ja bei jedem Tuber-

Fig. 98.



Leichter Temperaturanstieg nach der II. Injektion, kein Anstieg nach der III. und IV. Injektion, deshalb negativ. (Nach *Bandelier* und *Röpke*.)

kulosefall auch ohne Tuberkulinanwendung gelegentlich vorkommen; es wäre also, wenn wirklich eine Disseminierung der Tuberkulose nach einer Tuberkulininjektion früher oder später erfolgen sollte, noch keineswegs gesagt, daß sie wirklich durch das Tuberkulin verursacht wurde. Auch Tuberkulinschädigungen durch Giftüberladung können bei diagnostischen Impfungen, wenn nur die richtigen Dosen gewählt werden, nicht vorkommen.

Immerhin ist es angezeigt, bei gewissen ernsteren Krankheitszuständen Tuberkulineinspritzungen zu unterlassen. *Löwenstein* sieht als Kontraindikation an: Degenerationsprozesse des Herzens (Myokarditis, Debilitas cordis, Cor adiposum, inkompensierte Klappenfehler), Diabetes, Nephritiden. Nervenleiden bilden keinen Gegengrund für die Tuberkulinanwendung, ebensowenig Fieber an sich. Wenn Fieber besteht, soll man dieses, wie schon erwähnt, vor der Tuberkulinanwendung grundsätzlich beseitigen. Man kann aber auch bei fieberhaften Zuständen durch das Hervorrufen einer Herdreaktion, wozu ja keine großen Dosen erforderlich sind, in vielen Fällen durch das Tuberkulin die Krankheitsursache aufklären. Wenn das Fieber von vornherein als durch Tuberkulose bedingt angesehen werden kann, wird man von der Tuberkulindiagnostik absehen, ebenso bei Lungenblutungen, die ja fast stets auf tuberkulöse Prozesse zurückzuführen sind. Bei Gravidität ist wegen der Abortusgefahr zum mindesten besondere Vorsicht angezeigt.

Daß die sachgemäß ausgeführte Tuberkulininjektion praktisch durchaus zuverlässige Resultate ergibt, ist wiederholt durch einwandfreie Obduktionsergebnisse erwiesen worden. Es sei hier nur auf die Befunde *Frances* hingewiesen, der bei 55 Geisteskranken die Tuberkulindiagnostik anwendete und unter den 45, die reagiert hatten, in allen 29 Fällen, die zur Sektion kamen, Tuberkulose feststellen konnte. Unter den 10 Patienten, die nicht reagiert hatten, erwiesen sich 5, die zur Obduktion kamen, sämtlich als tuberkulosefrei.

Besondere Bedeutung kommt bei der subkutanen Anwendung des Tuberkulins der lokalen Herdreaktion zu. Diese kann bei Affektionen, die äußerlich wahrnehmbar sind, z. B. bei Lupus, in deutlicher und unzweideutiger Weise als Schwellung und Rötung der erkrankten Partien festgestellt werden, die wenige Stunden nach der Injektion auftritt und schon von *R. Koch* eingehend beschrieben wurde. Über tuberkulös erkrankten Lungenspitzen ist bei der Tuberkulinreaktion nach den Feststellungen von *Romberg*, *Otten* und *Veiel* u. a. in der Mehrzahl der Fälle eine Verstärkung der bestehenden Dämpfung nachweisbar oder aber das Auftreten einer Schallverkürzung, die vorher noch nicht diagnostiziert werden konnte. Diese Erscheinungen, die offenbar auf einer stärkeren Blutfüllung der erkrankten Lungengebiete beruht, pflegt nach 12—36 Stunden wieder zu verschwinden. Die Auskultation läßt Rasselgeräusche stärker und in größerer Ausdehnung erkennen. Der Auswurf ist vermehrt und enthält während der Reaktion oft Tuberkelbazillen, die früher trotz wiederholter Untersuchung nicht auffindbar waren. Tuberkulös erkrankte Lymphdrüsen schwellen an und werden unter Umständen druckempfindlich.

Auch für die Erkennung der Tuberkulose der oberen Luftwege hat sich die nach Tuberkulininjektionen auftretende Herdreaktion als ausgezeichnetes diagnostisches Hilfsmittel erwiesen (*B. Fraenkel*), ebenso in der Dermatologie, bei der Feststellung der Urogenitaltuberkulose (*Birnbaum* u. a.), der Gelenktuberkulose und in der Augenheilkunde. Bei tuberkuloseverdächtigen oder tuberkulösen Erkrankungen des Auges ist besondere Vorsicht geboten.

Kutanprobe.

Die kutane Tuberkulinprobe wurde durch *v. Pirquet* empfohlen. Nach Einreibung einer Tuberkulinlösung in skarifizierte Hautstellen reagiert der mit Tuberkulose infizierte Organismus mit rascher Bildung einer entzündlichen Infiltration (Taf. 55, *Fig. 1—3*). Die Reaktion bleibt lokal und beeinträchtigt den Gesamtorganismus nicht. Das spezifische Phänomen zeigt, wie die Sektionsbefunde bei zahlreichen nach dieser Methode geprüften Kindern bewiesen, mit Sicherheit das Vorhandensein tuberkulöser Veränderungen an. Ein negativer Ausfall wird jedoch außer beim Fehlen tuberkulöser Erscheinungen fast regelmäßig in den letzten Lebenstagen tödlicher Tuberkulose beobachtet. Bestehen nur kleine tuberkulöse Herde, so gibt manchmal erst die Wiederholung der Probe einen positiven Ausfall. *Hamburger* rät, bei negativem Ausfall der Kutanprobe stets noch die Stichreaktion (s. u.) anzuschließen.

Am zweckmäßigsten verwendet man für die Kutanimpfung nach den neueren Angaben *v. Pirquets* unverdünntes Tuberkulin, es genügt aber auch eine 25proz., ja nach den Versuchen von *Junker*, *Petruschky* u. a. schon eine 10proz. Lösung. Im allgemeinen kann man annehmen, daß der Grad der Reaktion von der Stärke der Lösung abhängig ist (s. Taf. 55, *Fig. 1*).

Man bringt auf die vorher mit Alkohol und Äther desinfizierte Haut des Unterarmes in einem Abstand von etwa 8 *cm* 2 Tropfen Tuberkulin und bohrt dann mit einem Impfbohrer, dessen Platiniridiumspitze ausgeglüht ist, zunächst in der Mitte zwischen den beiden Tropfen und danach in diesen selbst die Haut vorsichtig an, wobei Blutungen nicht entstehen sollen. Der Bohrer wird mit einem leichten Druck auf die Haut aufgesetzt und dann rotiert. Nach etwa 5 Minuten ist das Tuberkulin genügend in die Hautwunde eingedrungen und die Tropfen können abgetrocknet werden. Die in der Mitte gelegene Wunde, die als Kontrollstelle dienen soll, darf mit Tuberkulin nicht in Berührung kommen, soll aber zum Zeichen, daß die Bohrung richtig ausgeführt wurde, später eine leichte Schorfbildung erkennen lassen.

Das Ergebnis der Kutanimpfung kann endgültig erst nach Ablauf von 48 Stunden festgestellt werden, wenn auch die Befunde, die man nach 24 Stunden erhebt, für die Beurteilung wertvoll sind und deshalb nicht unbeachtet bleiben sollen. Bei positivem Ausfall entsteht eine typische, durch Tasten als solche fühlbare Impfpapel auf stark gerötetem Grunde, während die mit Tuberkulin nicht in Berührung gebrachte Kontrollstelle nur die abgelaufene traumatische Reaktion erkennen läßt. Wenn die Stärke der Reaktion näher angegeben werden soll, die die Empfindlichkeit der geimpften Person gegen das Tuberkulin zum Ausdruck bringt, kann die Breite der Impfpapel gemessen werden. Die Einfachheit der Methode, ihre absolute Ungefährlichkeit und die Entbehrlichkeit der Temperaturmessungen empfiehlt sie besonders für den praktischen Arzt.

Es hat den Anschein, als ob die aus verschiedenen Typen des Tuberkelbazillus hergestellten Tuberkuline bei der kutanen Anwendung nicht ganz gleichmäßig wirken. *Moro* hält die aus Kulturen des Typus bovinus gewonnenen Tuberkuline zur Kutireaktion für besonders geignet; von mehreren Klinikern ist aber diese Angabe nicht bestätigt worden.

Ein Nachteil der *v. Pirquet*schen kutanen Tuberkulinprobe gegenüber der *Koch*schen besteht darin, daß eine Feststellung des Krankheitsherdes mit ihrer Hilfe nicht möglich ist. Gerade bei chirurgischer Tuberkulose und häufig auch bei inneren Erkrankungen ist aber die nach subkutaner Injektion von Tuberkulin eintretende Reaktion sehr wichtig und Zweck des Verfahrens. Die positive kutane Probe zeigt nur an, daß ein tuberkulöser Herd im Körper besteht, nicht aber, wo er sich befindet. Auch beim Vorhandensein latenter Herde, die, wie schon erwähnt, bei 80% oder mehr aller Erwachsenen angetroffen werden, fällt die Reaktion positiv aus. Die kutane Anwendung des Tukerkulins wird also die subkutane nicht ersetzen können, vor allem nicht bei Erwachsenen; dagegen leistet sie zweifellos bei der frühzeitigen Erkennung und Abgrenzung der Tuberkulose des Kindesalters große Dienste.

Perkutanprobe.

Die perkutane Tuberkulinprobe wurde als diagnostisches Hilfsmittel besonders von *Moro* und *Doganoff* empfohlen. Sie besteht in der Einreibung eines etwa erbsengroßen Stückes einer Tuberkulinsalbe (Tuberkulin und Lanolin anhydr. āā 5·0) in die vorher sorgfältig gereinigte Haut der Brust, des Bauches oder des Unterarmes. Nach 20 bis 30 Stunden tritt bei Tuberkulösen eine Reaktion auf, die sich in der Bildung mehr oder weniger stark geröteter, oft juckender Knötchen auf geröteter Haut äußert. Bei besonders starkem Ausfall kann es auch zur Bläschenbildung kommen. Nach spätestens 4—6 Tagen gehen die Erscheinungen zurück. Im allgemeinen ist die Perkutanreaktion ebenso zu beurteilen wie die *v. Pirquet*sche Kutanreaktion. Sie scheint aber weniger zuverlässig zu sein als diese.

Stichreaktion.

Als sehr feine und zuverlässige Reaktion ist in neuerer Zeit die sog. Stichreaktion erprobt und besonders von *Hamburger* für praktische Zwecke empfohlen worden. Wenn man ganz geringe Tuberkulinmengen in die Haut bringt, entwickeln sich bei tuberkulösen Individuen an der Einstichstelle charakteristische Infiltrate. Man soll zunächst 0·1 *ccm* einer 1000fachen und, wenn eine Reaktion darauf nicht eintritt, nach 48 Stunden 0·1 *ccm* einer 100fachen Tuberkulinlösung injizieren. Die Messung des Infiltrates und die Beobachtung der Intensität der Entzündungserscheinungen geben über die verschiedenen Grade der Reaktion Auskunft. Bleibt auch nach der zweiten Einspritzung eine Reaktion aus, so kann Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Intrakutanreaktion.

Ähnlich ist die Intrakutanreaktion, bei der von einer 5000fachen Verdünnung 0·05 oder höchstens 0·1 *ccm* mit einer kurz geschliffenen Nadel nach Aufhebung einer Hautfalte — am besten an der Streckseite des Vorderarmes — parallel zur Hautfläche in die Haut eingespritzt werden. Nach etwa 8 Stunden tritt bei positivem Ausfall des Versuches eine Rötung und Schwellung der Stichstelle ein, die allmählich noch zunimmt und unter Umständen zur Blasenbildung führt. Vom dritten Tage an gehen die Erscheinungen wieder zurück. Diese Reaktion wurde besonders von *Mantoux* und von *Monti* empfohlen,

dürfte aber für die Zwecke der Praxis vor der Kutanprobe keine besonderen Vorzüge haben.

Konjunktivalreaktion.

Ein weiteres Verfahren, die konjunktivale Tuberkulinprobe, weniger gut „Ophthalmoreaktion" genannt, wurde im Prinzip zuerst von *Wolff-Eisner* angegeben, als diagnostisches Hilfsmittel aber besonders von *Calmette* in größerem Umfange angewandt. Wenn man einen Tropfen einer 1proz. Tuberkulinlösung auf die Conjunctiva palpebrarum des einen Auges träufelt, tritt auch hier nach 6—12 Stunden, unter Umständen auch schon früher, eine spezifische Reaktion ein, die bei vergleichsweiser Betrachtung beider Augen sehr deutlich erkennbar ist (Taf. 55, *Fig. 4*). Es können hierbei 3 verschiedene Stadien unterschieden werden: 1. nur Rötung der Conjunctiva palpebrarum und der Karunkel, 2. das gleiche mit Beteiligung der Conjunctiva bulbi und 3. stärkere Grade mit Eintritt von Konjunktivitis, eventuell auch Lidschwellung usw. Auch bei stärkerer Reaktion sind im allgemeinen die entzündlichen Erscheinungen nach 3—4 Tagen wieder geschwunden. Störungen des Allgemeinbefindens oder Fiebersteigerungen sind nicht zu erwarten. Um die reizende Wirkung des im gewöhnlichen Tuberkulin enthaltenen Glyzerins zu vermeiden, werden nach dem Vorschlage von *Calmette* die Eiweißstoffe des Tuberkulins durch 75proz. Alkohol ausgefällt, getrocknet und dann in 1proz. Lösung angewendet. Diese Lösung ist, sterilisiert und in zugeschmolzenen Ampullen verwahrt, unter dem Namen „Tuberkulintest" im Handel erhältlich.

Die konjunktivale Tuberkulinprobe ist Gegenstand sehr zahlreicher Nachprüfungen gewesen, die fast durchweg ihre diagnostische Brauchbarkeit anerkannten. Sie soll, wenn sie positiv ausfällt, die Feststellung der aktiven Tuberkulose ermöglichen, bei latenter Tuberkulose läßt sie meistens im Stich. Ob und inwieweit sie prognostisch verwertbar ist, muß noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden. *Wolff-Eisner* hat behauptet, daß ein Ausbleiben der Reaktion bei manifest Tuberkulösen als ein prognostisch ungünstiges Symptom zu betrachten sei, und auch andere Autoren haben festgestellt, daß die Probe bei kachektischen Patienten mit vorgeschrittener Phthisis meist versagt.

Nicht selten sind bei dieser Reaktion Entzündungen der Konjunktiva beobachtet worden, die mehrere Tage anhielten und ziemlich hochgradig waren. Eine direkte Kontraindikation für diese Probe bildet eine tuberkulöse oder skrofulöse Erkrankung der Augen und ihrer Adnexe. Auch beim Verdacht einer solchen Erkrankung und in Fällen, wo in früherer Zeit das Auge in dieser Weise erkrankt war, verbietet sich die Tuberkulineinträufelung. Weiterhin muß man unter allen Umständen von ihr absehen, wenn am gleichen Auge früher schon einmal die Tuberkulinprobe angestellt wurde, besonders dann, wenn sie positiv ausfiel.

Tuberkulintherapie.

Die therapeutische Wirksamkeit des Tuberkulins ist seit den ersten klinischen Arbeiten von *Robert Koch*, die eine ebenso enthusiastisch über das Ziel schießende Wertschätzung des Tuberkulins wie eine unberechtigt ablehnende und jeden Heilerfolg leugnende Beurteilung schon bald nach der Veröffentlichung von *Kochs* Entdeckung zur Folge hatten, in den letzten Dezennien aufs neue Gegenstand eingehender klinischer Erprobung und kritischer Würdigung gewesen. Viele namhafte Kliniker haben auf Grund von vieljährigen Beobachtungen an Tausenden von Tuberkulösen die Behandlung mit dem *Koch*schen Alttuberkulin oder anderen, im Prinzip aber stets die charakteristischen biologischen Eigenschaften der *Koch*schen Präparate aufweisenden Tuberkulinen, die wir erwähnt haben, als ein therapeutisch wertvolles Verfahren nachgewiesen. Es ist jetzt eine gewisse Abklärung über die

Grenzen der Tuberkulintherapie erzielt. Das zeigt das Studium der größeren Werke, die sich (wie z. B. das Handbuch von *Bandelier* und *Röpke*) eingehend und kritisch mit der Bedeutung des Tuberkulins für Diagnostik und Therapie beschäftigen. Das Tuberkulin entfaltet vor allem in den Initialstadien die besten Wirkungen. In diesem Punkte nähern sich die Ansichten der Autoren aus letzter Zeit wieder dem alten Standpunkte von *Robert Koch,* der mit Tuberkulin eine Immunisierung der Kranken gegen das im Körper der Tuberkulösen erzeugte Gift bzw. das wichtigste krankmachende Agens der Tuberkelbazillen, das er mit dem Tuberkulin für identisch betrachtete, anstrebte und auch tatsächlich eine Tuberkulinunempfindlichkeit erzielte, die mit klinischer Heilung oder Besserung parallel ging.

Auf die Methoden der Tuberkulintherapie und auf die Auswahl der Präparate, die verwandt wurden, haben die neueren Forschungen über Immunität und Anaphylaxie einen Einfluß ausgeübt. Obgleich wir über das Wesen der Tuberkulinwirkung auch jetzt noch nicht völlig im klaren sind, haben diese Arbeiten doch gewisse Anhaltspunkte für die Beurteilung der Wirkung und für das Anwendungsgebiet der verschiedenen Tuberkulinpräparate gegeben. Wenn sich jetzt wieder — wie zu Beginn der Tuberkulinära — ein Optimismus für den Wert der Tuberkulintherapie geltend macht, so ist er durch das, was positiv neues geschaffen ist, nicht gerechtfertigt. Die in manchen der neuen Arbeiten (z. B. bei *Liebermeister*, *Hayek*, *Ponndorf*, *Petruschky*, *Much*) ausgesprochene weitgehende Zuversicht, mit Hilfe des Tuberkulins die „Menschheit endlich von der Tuberkulose zu befreien" *(Ponndorf)*, erscheint im Lichte der bei der Tuberkulinbehandlung des tuberkulösen Menschen ebenso wie bei den Tierversuchen festgestellten Tatsachen und der darauf basierten Theorien über das Wesen der Tuberkulinwirkung nicht haltbar.

Die Herstellung der verschiedenen Tuberkuline geschieht im wesentlichen auf Grund theoretischer Vorstellungen über die Wirkung der Bazillenleiber (Endotoxine) einerseits und der von ihnen gelieferten löslichen Stoffe (Ektotoxine) andrerseits. *Koch* selbst ging bekanntlich vom Alttuberkulin aus und wollte durch regelrechte, mit Reaktionen verlaufende Immunisierung gegen dieses Gift Gegengifte oder giftneutralisierende Stoffe erzeugen, die gewissermaßen die Tuberkelbazillen ihrer krankmachenden Giftspitze berauben und den Körper gegen das Gift (Tuberkulin) immunisieren. Anfangs wurde zur Erreichung dieses Zieles meistens so verfahren, daß unter Beachtung der Reaktionen relativ rasch von kleinen zu immer größeren Dosen übergegangen wurde. *Koch* hat allerdings stets auch die Bedeutung der allgemeinen und lokalen Reaktionen für das Heilverfahren in Rechnung gestellt. Auf Grund der Immunitätsforschungen, die die antitoxische, auf Antitoxinbildung beruhende Immunität von der antiinfektiösen, mit Bildung von Bakteriolysinen und anderen antibakteriellen Stoffen einhergehenden Immunität experimentell trennte, ging er dann zur Verwendung der Bazillenemulsion über, um die Erzeugung antiinfektiöser Stoffe zu erzielen und so die Vermehrung der Tuberkelbazillen zu verhindern. Die klinischen Erfolge aller dieser Präparate haben gezeigt, daß sich eine Immunisierung des gesunden und des kranken Organismus gegen die lebenden Tuberkelbazillen mit abgetöteten Bazillen oder den aus Kulturen

gewonnenen verschiedenen Tuberkulinen nicht so wie bei anderen Infektionskrankheiten erreichen läßt. Das ist, wie *v. Wassermann, Uhlenhuth* und *Neufeld* neuerdings wieder betont haben, in dem biologischen, a priori gegebenen Verhalten des Organismus gegenüber dem Tuberkelbazillus begründet. Ein gewisser Immunitätsgrad eines Organismus gegen den Tuberkelbazillus besteht nur, — das allein wissen wir sicher —, so lange das betreffende Individuum unter der Wirkung von lebenden Tuberkelbazillen steht. Der mit Tuberkelbazillen infizierte Körper ist resistenter, relativ immun gegen Neuinfektionen, Superinfektionen und Rezidive. Aber selbst bei dem tuberkulösen Organismus existiert keine komplette Immunität wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten. Sie kann durch massive Reinfektionen oder andere, den Körper in dem Gleichgewicht seiner Abwehrkräfte störende Krankheiten durchbrochen werden. Die Resistenzerhöhung des Tuberkulösen steht in engem Zusammenhang mit der Tuberkulin-Überempfindlichkeit, die deshalb diagnostisch so großen Wert hat. Über das Wesen der Resistenz sind wir noch ebenso im unklaren, wie über die Ursachen dieser Tuberkulin-Überempfindlichkeit und der Tuberkulinreaktion.

Wirkungsweise des Tuberkulins.

Über die Wirkungsweise des Tuberkulins sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, von denen hier jedoch nur die wichtigsten und plausibelsten Erwähnung finden sollen. *Ehrlich* nimmt an, daß im Innern des tuberkulösen Herdes von den Tuberkelbazillen fortwährend spezifische Gifte gebildet werden, die allmählich von innen nach außen in das Gewebe diffundieren. Die im Innern gelegenen Gewebsschichten sind bereits völlig mit Tuberkulin durchtränkt und allmählich gegen die Wirkung des Giftes immunisiert worden, die konzentrisch nach außen von diesen gelegenen Schichten dagegen sind zwar schon in geringen Graden von dem Gift affiziert, jedoch nicht in dem Maße, daß sie gegen die Tuberkulinmenge, die dem Kranken eingespritzt wird, unempfindlich wären. In diesen Schichten spielt sich die lokale Reaktion ab, während das Tuberkulin in den zur Probeinjektion verwendeten Mengen in gesundem und ebenso in hochgradig tuberkulösem Gewebe keine nachweisbaren Schädigungen hervorruft. *Wassermann* hat auf Grund von Versuchen nach der Methode des Ambozeptorennachweises in vitro (*Bordet* und *Gengou*) die Theorie aufgestellt, daß die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes deshalb eintritt, weil das Tuberkulin aus dem Blut in das tuberkulöse Gewebe durch den im Tuberkel und in seiner nächsten Umgebung enthaltenen Antikörper hineingezogen wird. Bei diesem Vorgang werden die gewebseinschmelzenden Kräfte des Organismus (Leukozyten als Komplementspender) an dieser bestimmten Stelle des Körpers konzentriert. Diese Erklärungsweise hat nicht weniger Wahrscheinlichkeit für sich, als die Annahme einer Gift-Überempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus oder die Additionstheorie, nach der sich im tuberkulösen Herd bereits Tuberkulin befinden und nun das neu eingeführte Tuberkulin sich mit der Wirkung des ersteren summieren soll. Die sogenannte „Lysin-Theorie“ ist zu wenig experimentell begründet, um hier eingehend erörtert zu werden.

Alle Versuche, die bei anderen Immunisierungsvorgängen so wichtigen Antikörperreaktionen (Komplementbindung, Präzipitation, Agglutination) als Gradmesser der durch Tuberkulin oder lebende oder abgetötete Tuberkelbazillen erzeugten, veränderten Resistenz oder der Heilungsvorgänge zu benutzen, sind fehlgeschlagen. Trotz Steigerung der komplementbindenden, agglutinierenden, präzipitierenden Stoffe im Serum von tuberkulösen oder gesunden Menschen und Tieren, die mit Tuberkulinpräparaten behandelt sind, kann der Krankheitsprozeß fortschreiten. Ein derartige Stoffe enthaltendes Serum besitzt auch keinerlei Heil- oder Schutzkraft gegen Tuberkulose. Es ist deshalb auch die nach dem heutigen Stand der Forschung allein berechtigte Auffassung

allgemein angenommen worden, daß in erster Linie die nach Tuberkulininjektion auftretenden lokalen Herdreaktionen das wesentliche für die Heilwirkung der Tuberkulintherapie sind *(Uhlenhuth, Klemperer, v. Wassermann, Neufeld).* Das Tuberkulin unterstützt die in den tuberkulösen Geweben sich abspielende zelluläre Reaktion, indem es sie verstärkt. Ob prinzipielle und für den Heilerfolg wichtige Unterschiede dieser Wirkung durch Verwendung verschiedener Tuberkuline erzielt werden können, ist noch strittig. Ebenso ist noch zu beweisen, daß einzelne Tuberkulinpräparate, wie *Hayek* auf Grund klinischer Beobachtungen behauptet, deshalb so gut wirken, weil sie keine Herdreaktionen, sondern allgemeine zelluläre Reizwirkungen ausüben.

Die neuen Arbeiten betonen zwar das immunbiologische Handeln des Tuberkulosetherapeuten, aber sie haben sichere, klinische oder experimentelle Grundlagen für die theoretischen Gesichtspunkte nicht geschaffen. Das gilt auch für die Arbeiten, in denen die Wirkungen verschiedener Eiweißkörper, z. B. von Proteinen, Albumosen, Normalserum, Kasein, also nichtspezifischen Präparaten bei Tuberkulösen beschrieben sind. *G. Klemperer* und *Römer* hatten 1891 gefunden, daß Herdreaktionen und auch Fiebersteigerungen nach Injektion von Siedeprodukten anderer Bakterien eintreten können. Aber trotz dieser Resultate, trotzdem *Germain Sée* mit Nuklein, *Krehl* und *Matthes* mit Albumosen bei Tuberkulösen ähnliche Wirkungen wie mit Tuberkulin erzielten, hat die diagnostische und therapeutische Anwendung des Tuberkulins das Feld behauptet. Als infolge der Arbeiten von *Weichardt, B. Schmidt* u. a. die therapeutische Anwendung der Eiweißkörper unter der Vorstellung der omnizellulären Protoplasmaaktivierung oder Proteinkörpertherapie aufs neue in die Therapie der Infektionskrankheiten Eingang gefunden hatte, ist sie in den letzten Jahren auch bei Tuberkulose aufs neue klinisch geprüft worden. Diese unspezifische Therapie steht aber in ihrer Wirkung hinter der des Tuberkulins zurück. Die allgemein als das therapeutisch Wichtigste erkannten Herdreaktionen fehlen bei der Proteinkörpertherapie meistens. *F. Klemperer* betont besonders den wichtigen Unterschied zwischen Tuberkulinen und Proteinen nichtspezifischen Charakters, daß sich durch Heterovakzinen bakterieller Natur und Proteine keine Kutan- und Stichreaktionen hervorrufen lassen. Das Normalserum soll nach *F. Klemperer* günstig auf die Tuberkulose wirken.

Es kann zusammenfassend über die nichtspezifische Proteinkörpertherapie der Tuberkulose gesagt werden, daß sie weder diagnostisch noch therapeutisch an Zuverlässigkeit mit den Tuberkulinpräparaten vergleichbare Resultate ergibt und deshalb als ein brauchbarer Ersatz der Tuberkulinanwendung nicht in Frage kommt. Man kann *Uhlenhuth* zustimmen, wenn er in seinem Referat auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1921 sagte, daß wir auf das Tuberkulin für diagnostische und therapeutische Zwecke bis jetzt nicht verzichten können.

Zu Heilzwecken soll man das Tuberkulin so anwenden, daß s t ä r k e r e a l l g e m e i n e u n d l o k a l e R e a k t i o n e n n a c h M ö g l i c h k e i t v e r m i e d e n werden. Wenn mit niedrigen Gaben angefangen und die Dosierung so gewählt wird, daß immer nur ganz geringfügige Reaktionen folgen, wird die Reaktionsfähigkeit des Kranken lange erhalten. Eine

rasche Abstumpfung des Körpers gegen die Tuberkulinzufuhr muß verhindert werden, damit die Behandlung möglichst lange fortgesetzt werden kann. Die Anfangsstadien der Tuberkulose werden am zweckmäßigsten und einfachsten wohl mit Alttuberkulin behandelt, während vorgeschrittenere und namentlich Fälle von mehr chronischem Charakter besser durch die Bazillenemulsion beeinflußt werden können. Zur Behandlung sehr diffiziler Fälle, bei denen das Alttuberkulin schlecht vertragen wird und der Körper auf jede Einspritzung mit anhaltenden, heftigen Fieberreaktionen antwortet, wird sich im allgemeinen das Neutuberkulin (T. R.) am besten eignen. Auch bei der Tuberkulose der Iris, ferner bei der Hauttuberkulose und der sogenannten chirurgischen Tuberkulose leistet dieses Präparat ausgezeichnete Dienste.

Beim Alttuberkulin wird als Anfangsdosis $^1/_{50}$—$^1/_{20}$ *mg* gewählt und dann ganz allmählich gestiegen. Sobald sich erhebliches Fieber und Allgemeinerscheinungen einstellen, wird nach längerer Ruhepause die gleiche Dosis wiederholt und erst, wenn sie fieberlos und ohne Allgemeinreaktion vertragen wird, abermals eine Steigerung der Dosis versucht. Es wird also eine allmähliche Immunisierung bezweckt. Ein schematisches Vorgehen ist absolut zu verwerfen. Die Behandlung mit Alttuberkulin kann als beendet angesehen werden, wenn der Patient eine Dosis von 0·5 *ccm* ohne besondere Reaktion vertragen hat. Diese Dosis wird dann zweckmäßig einige Male wiederholt, und zwar so lange, als noch Reaktionen irgendwelcher Art eintreten. Gelingt eine Heilung bei diesem Verfahren nicht, so wird nach 3—4 monatigem Intervall eine neue gleiche Kur angeschlossen, die wiederum mit den kleinsten Dosen beginnt. Von diesen „Etappenkuren" hat namentlich *Petruschky* gute Erfolge gesehen.

Bei der Behandlung mit Neutuberkulin beginnt man in der Regel mit 0·0002 *ccm* der Originalflüssigkeit, die in entsprechender Verdünnung genau abzumessen ist. Auch hier wird nach und nach zu größeren Dosen übergegangen, sodaß erhebliche Allgemeinreaktionen vermieden werden.

Was schließlich die Tuberkelbazillenemulsion anbelangt, von deren therapeutischer Verwendung sich *Koch* die besten Ergebnisse versprach, so soll die Behandlung mit 0·5 *ccm* einer Verdünnung von 1 : 1000 begonnen werden. Die ersten Injektionen können rasch hintereinander vorgenommen werden, da in der Regel stärkere Reaktionen ausbleiben. Nur in den Fällen, in denen durch eine vorausgehende diagnostische Injektion von Alttuberkulin Überempfindlichkeit erzeugt wurde, pflegen Reaktionen auch auf sehr kleine Dosen der Bazillenemulsion einzutreten. *Koch* betrachtete die Immunisierung erst dann als abgeschlossen, wenn der Patient 4 *ccm* des unverdünnten Präparates vertrug. Bei der Injektion größerer Dosen der Bazillenemulsion treten oft unangenehme Infiltrate auf. *Löwenstein* hat deshalb die intravenöse Injektion empfohlen, bei der er stärkere oder bedrohliche Allgemeinerscheinungen niemals sah; doch hat diese Applikationsweise bisher nicht viel Anhänger gefunden. Nach den Angaben von *Citron* kann man die Bildung von Infiltraten fast völlig vermeiden durch Verwendung einer „sensibilisierten Bazillenemulsion" (Farbwerke Hoechst), in der die Tuberkelbazillen nach *F. Meyer*s Vorschlag durch die im Serum gegen Tuberkulose immunisierter Tiere enthaltenen spezifischen Schutzstoffe beeinflußt werden.

Als mildes und doch therapeutisch gut wirksames Mittel wird ferner das albumosefreie Tuberkulin gelobt. *Löwenstein* hat über 700 Fälle von Lungentuberkulose damit behandelt und sehr gute Erfolge erzielt. Als Anfangsdosis gibt er 0·2—2 *mg* und steigt in ziemlich großen Sprüngen, bis zuletzt 3 *ccm* des reinen Tuberkulins verabreicht werden. Besonders auffallend soll die Wirkung dieses Präparates bei tuberkulösen Lymphdrüsen, Fisteln, Knochentuberkulose und namentlich bei den verschiedenen Formen der Augen- und Hauttuberkulose sein. Das albumosefreie Tuberkulin wird, da es selbst bei schroffer Steigerung der Dosen nur selten Fieber hervorruft, gerade bei der ambulatorischen Behandlung vorzügliche Dienste leisten.

Auf Einzelheiten der Tuberkulinbehandlung einzugehen, ist hier nicht der Ort. Sie erfordert, wie schon erwähnt, ein weitgehendes Individualisieren, und dieses wieder setzt eine große Erfahrung über die Wirkungsweise der einzelnen Tuberkuline voraus.

Als Kontraindikationen der Tuberkulintherapie sind früher eine große Zahl von Krankheitszuständen angesehen worden. Allmählich hat man bei fortschreitender Erfahrung und vorsichtiger Anwendungsweise die Gegenanzeigen immer mehr einengen können (*Bandelier* und *Röpke*). Es ist klar, daß hierin der mit dieser Heilmethode besonders vertraute Heilstättenarzt, der seine Patienten ständig unter Aufsicht hat, weiter gehen kann, als ein weniger erfahrener Arzt bei ambulatorischer Behandlung von Kranken, die möglicherweise noch unter ungünstigen Ernährungs-, Wohnungs- und Pflegeverhältnissen stehen.

Im großen und ganzen kann eine Tuberkulinbehandlung wohl eingeleitet werden bei allen Fällen, die nach ärztlicher Erfahrung überhaupt noch besserungsfähig erscheinen. Der Allgemeinzustand ist hier mehr zu berücksichtigen als die Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses in den einzelnen Organen. Wo parenchymatöse Degenerationsprozesse der inneren Organe vorliegen, wird man von einer spezifischen Kur abzusehen haben. Ausgeschlossen sind natürlich auch die Fälle von Miliartuberkulose und Kranke mit weit vorgeschrittener und unter hohem Fieber einhergehender Tuberkulose innerer Organe oder mit Meningitis tuberculosa. Neurastheniker und Kranke mit Neigung zu Blutungen können bei Einhaltung der nötigen Vorsicht unbedenklich mit Tuberkulin behandelt werden. Auch Diabetes, Nierenerkrankungen, Herzfehler, Epilepsie, Gravidität und Larynxtuberkulose werden heute nicht mehr als unbedingte Kontraindikationen angesehen. Selbstverständlich wird man hier je nach der Eigenart des Falles in der Wahl des Präparates, der Dosierung und der gleichzeitigen Verordnung von Bettruhe usw. besondere Rücksichten zu nehmen haben.

Klinische Verwertung der Immunitätsreaktionen.

Über die Bedeutung der Agglutinationsreaktion des Serums von Phthisikern gehen die Urteile der Autoren noch weit auseinander. Wenn auch in den ersten Stadien der Krankheit meist höhere Werte gefunden werden als bei Gesunden, so ist die Reaktion doch nicht für eine serumdiagnostische Frühdiagnose der Tuberkulose verwertbar, denn es tritt Agglutination auch bei Menschen ein, die später bei der Obduktion als tuberkulosefrei befunden werden, und andrerseits fehlt sie mitunter bei zweifellos tuberkulösen Kranken. Interessant und wichtig ist aber die Tatsache, daß bei schweren, letal verlaufenden Tuberkulosefällen ein höherer Agglutinationstiter im Serum weder vorhanden ist, noch sich durch Behandlung mit T. R.-Präparaten erzielen läßt.

Wright und nach seinem Vorgange viele Phthiseotherapeuten kontrollieren die Bakteriotherapie der Tuberkulose durch die Bestimmung des **opsonischen Index** (S. 171 u. 209). Es dürfen keine zu starken Reaktionen und keine zu großen negativen Phasen erzeugt werden. Der Index dient auch zur Festsetzung der Zeitintervalle für die Injektionen. Zur Ausführung des Opsoninversuches werden die Tuberkelbazillen von der Oberfläche von Bouillonkulturen abgenommen und mit Alkohol getrocknet; hierbei gehen sie zugrunde. Die Mehrzahl der Kliniker ist indessen von der Verwertung des opsonischen Index für die Immunisierung der Tuberkulösen wieder abgekommen und zieht hauptsächlich die genaue klinische Beobachtung, die Beeinflussung des lokalen Krankheitsprozesses, des Allgemeinbefindens und des Körpergewichtes zur Beurteilung der Heilwirkung des Tuberkulins heran. Auch für die Diagnose der Tuberkulose kann die Bestimmung des opsonischen Index des Blutes verwertet werden. Ist er bei Verdächtigen gegenüber dem normalen Durchschnittsindex herabgesetzt, so kann auf Tuberkuloseinfektion geschlossen werden.

Wassermann und *Bruck* sowie neuerdings besonders *Besredka* schreiben der Bestimmung spezifischer Ambozeptoren nach der Komplementbindungsmethode (*Bordet* und *Gengou*) eine große Bedeutung für die Bewertung der Tuberkulinbehandlung zu. Die Anwendung dieses Verfahrens wird indessen von den Klinikern als unnötig erachtet.

Aktive Immunisierung.

Wenn bisher die Heilbehandlung bereits erkrankter Individuen besprochen wurde, muß jetzt kurz auf die Methoden eingegangen werden, die eine **aktive Immunisierung** gesunder Individuen durch Behandlung mit spezifischen, aus Tuberkelbazillen hergestellten Präparaten zur Aufgabe haben. Sie haben praktisch nur für die Tiermedizin Bedeutung. Die Immunisierung von Menschen als Mittel im Kampfe

gegen die Tuberkulose ist bei einer so chronisch verlaufenden und so weit verbreiteten Krankheit aussichtslos und auch entbehrlich, weil wir, wie wir später sehen werden, genügend wirksame Mittel besitzen, um die Ausbreitung der Krankheit zu verhüten.

v. Behring immunisierte Rinder gegen Tuberkulose dadurch, daß er sie mit getrockneten lebenden Tuberkelbazillen des Typus humanus vorbehandelte. Dieser Impfstoff, Bovovakzin genannt, ist je nach der Herkunft und Virulenz des Stammes sehr verschieden wirksam und muß deshalb vor Abgabe im Tierversuch geprüft werden; nur solche Präparate werden abgegeben, die selbst für Meerschweinchen nur eine sehr geringe Virulenz aufweisen. Das Bovovakzin wird von den Behringwerken in Marburg in Röhrchen von 5 und 20 Immunitätseinheiten (1 IE entspricht 0·004 *g* Bazillensubstanz) geliefert und ist etwa 1 Monat haltbar. Es wird vor der Verwendung in Kochsalzlösung aufgelöst. Zur Immunisierung eignen sich besonders Kälber, die nicht über 4 Monate alt sein sollen, ältere Rinder nur dann, wenn sie auf Tuberkulin nicht reagieren. Die Impfung soll zweimal in einem Zeitraum von 3 Monaten ausgeführt werden. Zu beachten ist, daß die Tiere eine gewisse Zeit nach den Impfungen bis zum Eintritt der vollen Immunität überempfindlich und infolgedessen für Tuberkulose besonders disponiert sind.

Die bis jetzt veröffentlichten experimentellen Arbeiten über die Immunisierung von Rindern gegen Perlsucht mit Tuberkulosekulturen vom Typus humanus — es seien die von *Hutyra, Rossignol* und *Vallée, Belfanti* und *Stazzi, Eber* und die im Reichsgesundheitsamt zu Berlin angestellten Untersuchungen von *Weber* und *Titze* genannt — haben an wissenschaftlich kontrollierbaren Ergebnissen nur folgendes gezeitigt: Mit frischen lebenden Tuberkelbazillen vom humanen Typus läßt sich bei Rindern durch intravenöse Vorbehandlung eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die Perlsuchtinfektion erzeugen; diese Resistenz dauert kaum länger als 1—2 Jahre. Eine vollkommene Immunität aber besteht weder gegenüber der experimentellen noch der natürlichen Perlsuchtinfektion.

Noch ungünstiger sind die Urteile über das *v. Behring*sche Bovovakzin. Die Immunisierungskraft dieses Präparates ist, namentlich gegenüber der natürlichen Infektion vom Verdauungskanal aus, viel geringer als die von lebenden frischen Tuberkulosekulturen. *Weber* und *Titze* fassen auf Grund zahlreicher eigener Versuche und aller in der Literatur enthaltenen Angaben ihr Urteil dahin zusammen, daß „wir uns noch immer im Versuchsstadium befinden“ und daß man mit dem Urteil über den praktischen Wert der Schutzimpfung um so vorsichtiger sein muß, wenn man sich auf den Standpunkt *v. Behrings* stellt, daß die Infektion der Rinder mit Tuberkulose fast ausschließlich vom Verdauungskanal aus erfolgt. Über die Dauer des erreichten Impfschutzes gehen die Ansichten noch weit auseinander. Auch muß erst durch weitere Erfahrungen festgestellt werden, ob und wie weit durch den Genuß des Fleisches oder der Milch der vakzinierten Tiere eine Infektionsgefahr für den Menschen gegeben wird, denn wir wissen nicht, wann und wie die dem Tiere einverleibten menschlichen Bazillen den Körper wieder verlassen. Von einzelnen geimpften Rindern werden die menschlichen Tuberkelbazillen mit der Milch tuberkulös erkrankter Euter monatelang in größerer Menge ausgeschieden. Daß durch die Impfungen das mit den Tieren umgehende Personal selbst nicht unerheblich gefährdet ist, dürfte wohl feststehen.

Neuerdings wollen *Calmette* und *Guérin* mit Rindertuberkelbazillen, die 12 Jahre auf Rindergalleglyzerinnährböden fortgezüchtet und dadurch angeblich in ihrer Virulenz erheblich abgeschwächt waren, bei Rindern mittelst intravenöser Injektion von 100 *mg* eine Immunität gegen die natürliche und die experimentelle, für Kontrollrinder rasch tödliche Infektion erzielt haben. Es fehlt vorläufig noch an einer Bestätigung für diese nur an kleinen Versuchsreihen erzielten Resultate.

Als Ergebnisse der Immunisierungsversuche kann der Satz hingestellt werden, daß die Tuberkuloseimmunität beim Menschen und bei empfänglichen Tierarten offenbar nur so lange dauert, als lebende Tuberkelbazillen im Körper vorhanden sind.

Römer und *Joseph* stellten fest, daß diese Immunität nur gegen eine bestimmte Menge des reinfizierenden Virus ausreicht. Sobald eine gewisse Dosis überschritten ist, erkranken die Tiere nach der Reinfektion, und sogar schwerer als die Kontrolltiere. In der Praxis dürfte deshalb auch die Dosierungsfrage schwierig sein.

Friedmannns Tuberkuloseheilmittel.

An dieser Stelle muß noch eines Mittels kurz gedacht werden, das besonders in der neuesten Zeit mit großer Reklame empfohlen wird. Es handelt sich um das Friedmannsche Tuberkuloseheilmittel. *Friedmann*, der schon früher (1903) Immunisierungsversuche an Meerschweinchen und Ratten mit avirulenten Schildkrötentuberkelbazillen angestellt hatte, empfahl 1912 die Anwendung von Kulturen solcher Bazillen, die er nach mehrjähriger Umzüchtung als sicher avirulent und atoxisch für den Menschen betrachtet, für Heil- und Schutzimpfungen bei menschlicher Tuberkulose. Die Idee, säurefeste Bakterien von geringer oder minimaler Pathogenität zur Erzeugung einer Resistenz oder „Infektionsimmunität" zu benutzen, stammt von früheren Autoren (u. a. *Grancher*, *Ledoux*, *Macfadyen*, *Lignières*, *v. Behring*, *Römer*) und ist von *Friedmann* auf eine „ganz ungefährliche" Kultur übertragen. Nach seinen Mitteilungen sollten über 6000 Fälle aller Tuberkuloseformen mit durchaus günstigem Erfolge mit diesem Präparat behandelt worden sein. Die in Deutschland und besonders auch in Amerika daraufhin vorgenommenen Nachprüfungen führten zu einer ziemlich einmütigen Ablehnung des Mittels. Abgesehen von dem Versagen der Schutz- und Heilwirkung zeigte es sich, daß das Präparat sehr oft mit saprophytischen Bakterien stark verunreinigt war und daß die in ihm enthaltenen Tuberkelbazillen keineswegs apathogen für Tiere waren. Auch über schwere Gesundheitsschädigungen und Todesfälle bei mit diesem Mittel behandelten Kranken wurde verschiedentlich berichtet. *Westenhöfer* z. B. stellte bei der Obduktion eines solchen Kranken an der Injektionsstelle eine ausgesprochene Tuberkulose mit Tuberkeln, Riesenzellen und zahlreichen Bazillen fest; *Bischoff*, *Schmitz* und *Fromme* fanden die Schildkrötenbazillen noch monatelang nach der Injektion lebend im Eiter einer doppelseitigen schweren Mastitis bei einer Patientin. In neuester Zeit ist besonders *Kruse* für das Mittel eingetreten, dessen einwandfreie fabrikatorische Herstellung er überwacht. Von mancher Seite wird jetzt über sehr günstige Erfolge namentlich bei chirurgischer Tuberkulose, aber auch bei leichteren und mittelschweren Fällen von Lungentuberkulose berichtet. Weitere Erfahrungen werden abzuwarten sein, bevor über das nunmehr angeblich wesentlich vervollkommnete Präparat ein endgültiges Urteil gefällt werden kann. Man muß sich für die Beurteilung der Heilwirkung dieses Mittels aber stets vor Augen halten, daß bei einer so chronischen Infektion auch ohne spezifische Behandlung häufig ein Rückgang der tuberkulösen Prozesse, ja eine Heilung erfolgt. Ganz besonders gilt das für Knochen-, Drüsen- und Bauchfelltuberkulose. Die optimistischen Auffassungen der letzten Zeit über das *Friedmann*sche Mittel sind andrerseits aber durch viele Berichte angesehener Kliniker widerlegt oder als unberechtigt erwiesen worden. Weder therapeutisch noch prophylaktisch sind bis jetzt sichere klinische oder experimentelle Beweise erbracht worden, daß die Injektion des *Friedmann*schen Mittels dasselbe oder sogar mehr leistet wie andere therapeutische Maßnahmen, namentlich die mit Sonnen- und Freiluftbehandlung und guter Diätetik kombinierten Tuberkulinkuren. Während experimentell die Tuberkulinbehandlung bei tuberkulösen Tieren Reaktionen und in Lebensverlängerung und Narbenbildungen sich unverkennbar dokumentierende Wirkungen entfaltet, die allerdings nicht zu einer Ausheilung der Tuberkulose (z. B. der Meerschweinchen) führen, läßt sich mit kleinen oder großen, einmaligen oder mehrmaligen Injektionen der *Friedmann*schen Bazillen weder prophylaktisch noch therapeutisch irgend welche Beeinflussung der Meerschweinchentuberkulose erreichen (*M. Kirchner*, *Wolff*, *Uhlenhuth*, *Kolle* und *Schloßberger*).

Passive Immunisierung.

Zahlreich sind die Bemühungen gewesen, durch Übertragung des Serums tuberkuloseimmuner Tiere eine **passive Immunisierung** gesunder oder an Tuberkulose bereits erkrankter Menschen oder Tiere zu erzielen. Auf diese Versuche kann hier nur in kurzen Zügen eingegangen werden. Eine besondere praktische Bedeutung kommt ihnen bisher nicht zu.

Am bekanntesten ist das Tuberkuloseserum *Maraglianos*. Dieser Autor behandelt Pferde 4—6 Monate lang mit steigenden Dosen besonderer Gifte, die er aus Tuberkulosekulturen isoliert, und will dadurch ein antitoxisches Serum erzielt haben, das bei kranken wie auch bei gesunden Meerschweinchen die Wirkung tödlicher Tuberkulindosen aufzuheben imstande ist. Er nimmt an, daß dieses Serum beim Menschen eine selbsttätige Bildung neuer spezifischer Schutzkörper gegen die Tuberkelbazillen anzuregen vermag und dadurch eine Immunisierung des gesunden und eine Heilung des bereits an Tuberkulose erkrankten Organismus hervorruft, wenn der Prozeß noch nicht zu weit vorgeschritten ist. Von diesem Serum soll den Tuberkulösen $1\frac{1}{2}$ Monate lang alle 2 Tage 1 *ccm* eingespritzt werden. In Italien ist das *Maragliano*sche Tuberkuloseserum in ziemlich großem Umfange und angeblich

Fig. 1.



…titativ abgestufte Kutanreaktion nach …llation von unverdünntem *(1)* und im …ältnis 1 : 4 *(2)* bzw. 1 : 16 *(3)* und … *(4)* verdünntem Alttuberkulin. *5:* Kontrollstelle. Nach *v. Pirquet.*

Fig. 2.



Starke Kutanreaktion mit Areabildung nach Instillation von 25proz. Alttuberkulin. 2 Impfstellen, in der Mitte Kontrollstelle. Nach *v. Pirquet.*

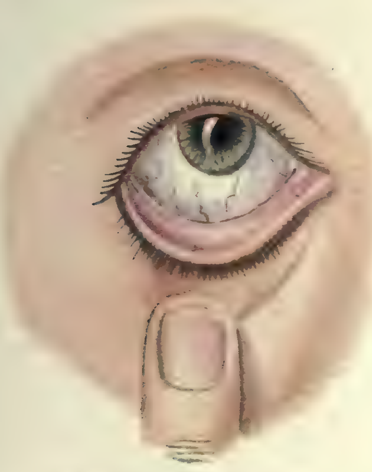
Fig. 3.



Skrofulöse Reaktion nach Instillation von 25proz. Alttuberkulin. Nach *v. Pirquet.*

(*Fig. 1–3* nach Moulagen, die 48 Stunden nach der Impfung von Dr. *Henning* aufgenommen wurden.)

Fig. 4.



Unverändertes (Kontroll-) Auge.



Positive Konjunktivalreaktion.

Nach *Citron.*

Verlag von Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien.



mit guten Erfolgen verwendet worden, in Deutschland und Frankreich jedoch fielen die Nachprüfungen wenig günstig aus, sodaß man also keine Berechtigung hat, das Präparat zu empfehlen.

Bei der Herstellung des Tuberkuloseserums nach *Marmorek* werden die Tiere nicht mit Reinkulturen der Tuberkelbazillen, sondern mit den spezifischen Stoffen und den besonderen Giften immunisiert, die in tuberkulösen Geweben vorhanden sein sollen. Bei Fällen chirurgischer Tuberkulose soll sich das *Marmorek*sche Serum verschiedentlich so bewährt haben, daß weitere Prüfungen empfohlen werden. Bei Lungentuberkulose aber sind deutliche Heilerfolge von der Mehrzahl der Ärzte, die das Serum anwandten, nicht festgestellt worden.

Die Hoechster Farbwerke haben in ihren Laboratorien ein eigenartiges Tuberkuloseserum an Pferden, Rindern und Eseln hergestellt, die durch Injektion lebender Tuberkelbazillen tuberkulinempfindlich gemacht waren. Die auf diese Weise sensibilisierten Tiere werden dann mit Tuberkulin und anderen Tuberkelbazillenpräparaten behandelt, bis die Empfindlichkeit erloschen ist. Dann wird die Tuberkulinempfindlichkeit durch Injektion lebender Tuberkelbazillen wiederhergestellt und die Immunisierung eventuell mehrmals wiederholt. Hochwertiges derartiges Serum soll gegen die Tuberkuloseinfektion der Meerschweinchen schützen und außerdem die Giftigkeit zerriebener Tuberkelbazillen und albumosefreien Tuberkulins aufheben. Über die therapeutische Wirksamkeit dieses Serums beim Menschen sind umfangreichere Erfahrungen noch nicht mitgeteilt worden.

v. Behring hat bekanntlich empfohlen, die Kinder im frühesten Lebensalter dadurch gegen Tuberkulose zu immunisieren, daß man sie mit der Milch gegen Tuberkulose immunisierter Kühe ernährt, um ihnen die in dieser Milch enthaltenen Schutzkörper zuzuführen. Er ging dabei von der Ansicht aus, daß die Entstehung der menschlichen Schwindsucht durch intestinale Infektion der Kinder mit Rindertuberkelbazillen, die in der Milch enthalten sind, erfolge. Wenn auch diese Behauptung heute als zweifellos unrichtig betrachtet werden muß, so ist doch die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, daß die Zuführung fertiger Schutzkörper auf diesem Wege vielleicht in prophylaktischer Beziehung nicht ganz wirkungslos ist. *Calmette* u. a. haben auch durch Stoffe, die sie aus Tuberkulosekulturen gewannen, oder mit Tuberkulin eine lokale Gewebsresistenz des Darmepithels gegen die intestinale Tuberkuloseinfektion zu erzeugen versucht. Es müssen noch eingehende Prüfungen dieser Angaben an Tieren abgewartet werden, ehe sich hierüber ein abschließendes Urteil fällen läßt.

Chemotherapie.

Im Anschluß an die Serumtherapie seien kurz die bisherigen Versuche einer **Chemotherapie** der Tuberkulose erwähnt. *Finkler* suchte nach chemischen Mitteln, die imstande wären, die schützende Wachshülle der Tuberkelbazillen zu durchdringen und so die letzteren zu schädigen, ohne daß sie auch bei längerem Gebrauch für den menschlichen Organismus gefährlich werden könnten. *Finkler* und *v. Linden* glauben auf Grund planmäßiger Untersuchungen derartige Mittel im Kupferchlorid und in komplexen Kupferlezithinverbindungen in Kombination mit Methylenblau (Chlor- oder Jodwasserstoffsalz des Methylenblaus) gefunden zu haben. Bei experimenteller Tuberkulose des Meerschweinchens ließen sich nach Anwendung dieser Präparate gewisse Heilerfolge erzielen. *Meißen* will auch bei der Lungentuberkulose des Menschen eine anscheinend günstige Wirkung beobachtet haben. *Strauß* sah Erfolge der lokal applizierten Kupferverbindungen bei Lupus. Er empfiehlt dafür eine Lekutylsalbe, die aus zimmetsaurem Kupferlezithin mit 1½% Kupfergehalt und 10% Zykloform besteht, und rät die gleichzeitige innerliche Verabreichung von Kupfersalzen an. Auch andere Autoren sahen bei äußerer Tuberkulose günstige Erfolge der Kupferbehandlung. Von *Bruck* und *Glück* sowie von *Spieß* und *Feldt* ist in neuerer Zeit auch die Anwendung von Goldsalzen (Aurum-Kalium cyanatum, Aurokantan, Krysolgan) empfohlen worden, die anscheinend elektiv wirksamer, aber auch differenter wie Kupfer sind.

Die Chemotherapie der Tuberkulose ist über das Versuchsstadium noch nicht hinausgekommen, für die allgemeine Praxis ist sie noch nicht reif.

Soziale Bedeutung der Tuberkulose.

Die **soziale Bedeutung der Tuberkulose** ist bekanntlich eine außerordentlich große. Abgesehen von dem Unglück, das die Krankheit in zahlreiche Familien bringt, verursacht sie alljährlich einen enormen Ausfall an Nationalvermögen. *M. Kirchner* hat berechnet, daß trotz der in neuerer Zeit erreichten Besserung der Tuberkulosehäufigkeit in den

letzten Friedensjahren — auf die Zunahme der Mortalität während des Krieges soll später eingegangen werden — noch allein in Preußen über 60000 Menschen jährlich an Lungentuberkulose zugrunde gingen, ungerechnet die Fälle von allgemeiner Miliartuberkulose, Knochen-, Gelenk- und Organtuberkulose. Wenn man annimmt, daß auf jeden dieser Todesfälle durchschnittlich 10 Erkrankungen kommen, so beträgt die Zahl der an Tuberkulose Leidenden in Preußen jährlich etwa 600000. Rechnet man den Ausfall der Erwerbseinnahmen dieser großen Zahl von Kranken mit den durch Arzt, Arznei, Krankenpflege und durch die Beerdigung der Gestorbenen entstehenden Kosten zusammen, so resultieren außerordentlich hohe Summen, die alljährlich durch diese Mindereinnahmen und Mehrausgaben dem Nationalvermögen erwachsen.

Tuberkulosebekämpfung.

Die **Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit** ist, nachdem ihre infektiöse Natur und ihre Übertragungsweise dank den Arbeiten *Koch*s erwiesen war, in allen Ländern mit großer Energie und, man kann sagen, mit einem gewissen Enthusiasmus in die Wege geleitet worden. Die Wege, die hierbei eingeschlagen wurden, waren allerdings anfangs sehr verschieden.

Wie wir gesehen haben, sind die Erreger der Rindertuberkulose für die Menschen verhältnismäßig unschädlich. Sie kommen für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose nicht in Betracht, da sie keine generalisierte Tuberkulose und im besonderen keine Lungenschwindsucht hervorrufen. Nur gegen die letztere haben sich die Maßnahmen zu richten, welche die Tuberkulose als Volksseuche bekämpfen sollen. Wir werden also in erster Linie die Tuberkelbazillen des Typus humanus unschädlich zu machen haben, und diese werden nur durch den an offener Tuberkulose, und zwar namentlich an Lungen- und Kehlkopfschwindsucht erkrankten Menschen verbreitet.

Der allergrößte Wert ist auf die unschädliche Beseitigung des infektiösen Auswurfes zu legen, und es ist Pflicht eines jeden Arztes, die Kranken durch unablässige Belehrung dahin zu erziehen, daß sie mit ihrem Sputum nicht leichtsinnig umgehen und durch ihre mit Auswurf beschmutzten Hände nicht ihre Angehörigen und Mitmenschen gefährden. In jedem Krankenzimmer muß ein mit Wasser — nicht mit Sand! — gefüllter, bequem zugänglicher Spucknapf aufgestellt sein, der auskochbar oder verbrennbar ist. Am Krankenbett darf das Speiglas nicht fehlen. Außerhalb der Wohnräume soll jeder Tuberkulöse ein Taschenspuckfläschchen bei sich führen, das leicht sterilisiert werden kann. Der Gebrauch von Taschentüchern hat bei Kranken mit offener Tuberkulose seine Bedenken, weil das Sputum in ihnen austrocknet und bei späterem Gebrauch und bei der Reinigung leicht zerstäubt.

Nicht gleichgültig ist die Frage, wie das Sputum desinfiziert werden soll, denn der Tuberkelbazillus ist, wie wir wissen, sehr widerstandsfähig gegen die gebräuchlichen Desinfektionsmittel. In Lungenheilstätten sind jetzt wohl überall die besonders zweckdienlichen und zuverlässigen, mit strömendem Wasserdampf arbeitenden Sputumdesinfektionsapparate eingeführt. In den Wohnungen der Tuberkulösen haben sich aber die von *M. Kirchner, Bofinger, Kirstein* u. a. empfohlenen einfachen Sputumkochapparate nicht einzubürgern vermocht, weil ihre Handhabung immerhin mit einer gewissen Umständlichkeit und Unappetitlichkeit verbunden ist.

Das Ausgießen des Inhaltes der Spucknäpfe und Speigläser in Aborte mit Wasserspülung entfernt zwar, wenn es mit der nötigen Vorsicht ausgeführt wird, den Auswurf schnell und in einer für die Wohnung ungefährlichen Weise, aber die Erfahrung, daß sich Tuberkelbazillen in städtischen Abwässern und Kanaljauche monatelang lebens- und infektionsfähig erhalten, läßt ein solches Verfahren doch nicht als unbedenklich erscheinen. Man kommt also, wenn man gewissenhaft verfährt, ohne chemische Desinfektion nicht aus. Bei längerem Gebrauch muß das Desinfektionsmittel aber frei von auf die Dauer unerträglichem Geruch sein. Viel verwendet wird für diese Zwecke 5prom. Sublimatlösung. Über die Zuverlässigkeit ihrer Wirkung auf tuberkulösen Auswurf gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander, man kann aber wohl annehmen, daß sich bei einer Einwirkungsdauer von 6 Stunden die Sterilisation des Sputums auf diese Weise erreichen läßt. Allerdings sind der allgemeinen Aufnahme dieser Desinfektionslösung in der Praxis ihr hoher Preis und ihre große Giftigkeit hinderlich. *Kirstein* empfahl als Sputumdesinfektionsmittel das Phobrol (eine 50proz. Lösung von Chlor-m-Kresol in rizinolsaurem Kali), das fast völlig geruchlos ist. 5proz. Lösungen dieses Mittels müssen allerdings 12 Stunden auf das Sputum einwirken, wenn der Erfolg sicher sein soll. *Uhlenhuth, Jötten* und *Hailer* fanden bei vergleichenden Untersuchungen das Alkali-Lysol (hergestellt von Schülke & Mayr) besonders wirksam. Es stellt eine Lösung von 4% Alkali und 65% Kresolen dar und tötet beim Zusammengeben von 50*ccm* Sputum und 100*ccm* einer 5proz. Lösung des Mittels Tuberkelbazillen im Auswurf in längstens 4 Stunden ab; wenn die Desinfektionslösung vor der Zugabe auf 80° erhitzt wird, soll eine 1/2stündige Einwirkungsdauer genügen. Ebenso wird von den genannten Autoren die Verwendung einer als Parmetol (Parol) in den Handel gebrachten Lösung von Chlormetakresol in Alkali und andere Kresollaugen empfohlen. — Die Taschentücher der Phthisiker sind durch längeres Kochen oder durch mehrstündiges Einlegen in eine wirksame Desinfektionslösung zu desinfizieren. Empfehlenswert sind auch Papiertaschentücher, die nach Benützung verbrannt werden.

Die Desinfektion der Wohnung Schwindsüchtiger geschieht am zweckmäßigsten durch gründliche Abscheuerung aller der Stellen mit starker Karbol- oder 5prom. Sublimatlösung, die durch Sputum verunreinigt sein könnten. Im übrigen soll eine sachgemäße Formalindesinfektion der gesamten Wohnung von 7stündiger Dauer und Dampfdesinfektion der Betten, Kleider und Gebrauchsgegenstände erfolgen. Die Leibwäsche ist durch längeres Kochen zu desinfizieren.

Die wichtigste Maßregel zur Bekämpfung der Tuberkulose wäre zunächst die Anzeigepflicht, denn nur wenn wir über die einzelnen Fälle orientiert sind, können wir sie als Quellen weiterer Infektionen unschädlich machen. Die Durchführung dieser Maßnahme wird vielfach noch für unmöglich gehalten und ist leider noch nicht gesetzlich angeordnet, sie ist aber zweifellos von der allergrößten Bedeutung, wenn nicht eine große Zahl von gefährlichen Infektionsquellen übersehen werden soll. Ein erster Schritt auf dem Wege zu diesem erstrebenswerten Ziel ist durch die Bestimmungen des preußischen Seuchengesetzes gemacht worden, das Meldepflicht für jeden Todesfall an Schwindsucht vorschreibt. Die Anzeigepflicht hätte sich nur auf die Fälle offener Tuberkulose zu erstrecken, denn nur von diesen aus kann ja eine Verstreuung der Krankheitserreger ausgehen. Es müßten dann besondere Anstalten eingerichtet werden, in denen der Auswurf verdächtiger Kranker unentgeltlich in sachkundiger Weise auf Tuberkelbazillen untersucht und somit die Frage entschieden würde, ob eine offene Tuberkulose vorliegt oder nicht.

Eine Isolierung aller an offener Tuberkulose Leidenden in Krankenhäusern ist leider undurchführbar, aber erstrebenswert ist die Anstaltsaufnahme für möglichst viele Schwindsüchtige und besonders für die Kranken, die sich in den letzten Stadien des Leidens befinden,

weil sie große Mengen von Tuberkelbazillen ausscheiden und somit besonders leicht Gesunde anstecken können. Es müssen Heime für unheilbare Schwindsüchtige in immer größerer Anzahl gegründet werden, damit in zunehmendem Maße die Schwerkranken als Infektionsquellen ausgeschaltet werden können.

Bedeutung der Heilstätten.

Besondere Erwartungen hat man in den letzten Dezennien auf die Erfolge der **Heilstätten** gesetzt, und die Heilstättenbewegung ist deshalb in Deutschland unter Führung von *E. v. Leyden, B. Fränkel* und *Pannwitz* mit besonderer Energie unter Unterstützung wohltätiger Vereine und staatlicher und städtischer Körperschaften gefördert worden. In Krankenhäusern und Heilstätten wurden in Preußen an Tuberkulose behandelt:

im Jahre 1877 etwa 12 000 Personen		im Jahre 1905 etwa 87 000 Personen	
„ „ 1886 „ 22 000 „		„ „ 1907 „ 95 000 „	
„ „ 1896 „ 27 000 „		„ „ 1910 „ 122 000 „	
„ „ 1900 „ 43 000 „		„ „ 1913 „ 127 000 „	

In die Heilstätten werden grundsätzlich nur solche Kranke aufgenommen, bei denen man durch allgemeine hygienisch-diätetische Behandlungsmethoden, Luftkuren, besondere Diät usw. in nicht allzulanger Zeit eine Heilung der Tuberkulose erwarten kann. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Wirksamkeit der Heilstätten außerordentlich segensreich ist. Der Gesamtorganismus wird durch die zweckentsprechende Ernährung und durch den Aufenthalt in der Luft, der auch bei schlechter Witterung und im Winter möglichst lange durchgeführt wird (Liegehallen), gekräftigt, und so kommt es vielfach zur Ausheilung tuberkulöser Affektionen. Gleichzeitig werden die Kranken — und das ist von großer Bedeutung — in hygienischem Sinne erzogen. Sie werden belehrt, wie sie mit ihrem Auswurf umzugehen haben, und tragen, wenn sie entlassen werden, die Kenntnisse von der Verbreitungsweise der Schwindsuchtserreger in weite Schichten des Volkes hinein. Aber die Erfolge der Heilstätten können nur dann gute und vor allem dauernde sein, wenn die Fälle richtig ausgewählt werden und wenn eine lange Behandlungsdauer gewährleistet ist. Es genügt nicht, daß die Kranken so weit gebessert werden, daß sie wieder erwerbsfähig sind, denn wenn der tuberkulöse Prozeß nicht ausgeheilt ist, tritt früher oder später doch wieder eine Verschlimmerung des Zustandes ein, und der Patient wird zur Infektionsquelle für andere. Die Heilerfolge werden zweifellos dadurch noch verbessert, daß in den Heilstätten, wie dies jetzt auch schon in ausgedehntem Maße geschieht, neben den bisher üblichen hygienisch-diätetischen Maßnahmen die Tuberkulinbehandlung angewendet wird.

Fürsorgestellen für Tuberkulöse.

Außer den im Anfangsstadium der Tuberkulose befindlichen Kranken, die in Heilstätten aufzunehmen sind, und denen, die schon so vorgeschrittene Stadien der Schwindsucht aufweisen, daß ihre Unterbringung in besonderen Heimstätten oder allgemeinen Krankenhäusern angebracht erscheint, sind noch die Patienten als Ansteckungsquellen für andere auszuschalten, die weder zu den ersteren noch zu den letzteren gehören, die trotz ihrer Tuberkulose noch arbeitsfähig sind und ihre gewöhnliche

Lebensweise fortsetzen. Für diese Phthisiker, deren Zahl sehr groß ist, muß durch Einrichtung zahlreicher **Fürsorgestellen** gesorgt werden. *Calmette* war es, der zuerst Anstalten ins Leben rief, die für Tuberkulöse, die keiner Krankenhausbehandlung bedurften, unentgeltlichen Rat und Behandlung sowie materielle Unterstützung bieten sollten. Allmählich hat sich dann die Aufgabe dieser „Dispensaires“ erweitert. Auch in Deutschland hat man unter Führung von *M. Kirchner, v. Leyden* u. a. Institute nach ihrem Muster eingerichtet. Sie sollen im weitesten Sinne den Tuberkulösen durch Rat und Tat helfen, nicht nur durch unentgeltliche Untersuchung und Behandlung, sondern auch durch Belehrung; sie sollen sich ferner um die Wohnungsverhältnisse der Patienten kümmern; wenn es nötig ist, sollen sie für gesundheitsgemäße Verpflegung und Unterkunft sorgen, eventuell bessere Räume mieten und dafür Sorge tragen, daß die Phthisiker in gesonderten Räumen schlafen und mit ihrer Familie in einer nicht allzu nahen Berührung leben. Wo die Behandlung durch Fürsorgestellen selbst nicht angebracht erscheint, sind die Kranken entweder der Behandlung von Privatärzten oder Krankenhäusern zuzuführen. Diese Fürsorgestellen haben für die Tuberkulosebekämpfung eine Bedeutung, die hinter der der Heilstätten nicht zurücksteht, vielleicht sogar noch größer ist. Wenn sie erst in großer Zahl überall vorhanden und gut geleitet sind, werden sie eine immer segensreichere Wirkung entfalten.

Mehr, als dies bisher geschieht, müßte die Resistenzerhöhung durch eine systematische Tuberkulinbehandlung Infektionsbedrohter und Leichtkranker als wichtiges Hilfsmittel im Kampf gegen die Tuberkuloseausbreitung herangezogen werden. Sie kann ambulant erfolgen, ohne daß die Behandelten ihrem Beruf und ihrer Familie entzogen werden, und wird bei der überaus großen Zahl derer, die einer längeren Heilstättenbehandlung nicht teilhaftig werden können, zweifellos ausgezeichnete Erfolge zeitigen, wenn sie sachgemäß und genügend lange durchgeführt wird. Das geht aus den Erfahrungen von *Petruschky, Kutschera, v. Aichbergen* und namentlich von *Wilkinson* hervor, der in England für diese Behandlungsart besondere „Tuberkulin-Dispensarys“ schuf. Für die Einrichtung gleichartiger Anstalten in Deutschland ist *Löffler* sehr warm eingetreten.

Bei der Durchführung aller dieser Bekämpfungsmaßregeln hat die private Wohltätigkeit noch weiten Raum zur Betätigung ihrer humanen Bestrebungen. Es gilt, da der Staat und die kommunalen Behörden die für diese Zwecke erforderlichen bedeutenden Geldmittel allein nicht aufbringen können, Anstalten für Kranke und Erholungsstätten für Rekonvaleszenten in möglichst großer Zahl zu errichten, für gänzlich Unbemittelte Freibetten zu gewähren, ferner für ausreichende Unterstützung der Familien zu sorgen, denen der Ernährer während der Heilstättenbehandlung oder infolge der Erkrankung zeitweise genommen wird, usw. Daß durch Ausstellungen, Vorträge und ähnliche Unternehmungen die Idee und der Segen der Tuberkulosebekämpfung dem Volke vor Augen geführt und sein Interesse dafür wachgehalten wird, erscheint nicht unwesentlich. Der Staat wird in erster Linie dadurch einen überaus wichtigen Anteil an der Verhütung der Schwindsuchtsausbreitung nehmen können, daß er durch Gesetzgebung für die Verbesserung der Wohnungsverhältnisse der ärmeren Bevölkerungsschichten

tatkräftig eintritt. Gerade hier kann aber auch die private Wohltätigkeit eingreifen, indem sie den Schwindsüchtigen mit offener Tuberkulose, soweit sie nicht in Krankenanstalten verpflegt werden können, angemessene Schlafräume ermöglicht. Nach *Kayserling* bewohnten von den in ihren Wohnungen verstorbenen Phthisikern 40% nur einzimmerige Wohnungen. Je mehr die Statistik in die Einzelheiten dringt und die Schwindsuchtsterblichkeit nach Straßen und Häusern registriert, desto mehr zeigt sich die Gefahr der unhygienischen und zu kleinen Wohnungen. Man findet Häuser und Wohnungen, in denen sich Tuberkulosetodesfälle auffallend gehäuft haben und immer wieder zeigen. Nicht die Armut und das soziale Elend allein begünstigen in solchen Fällen die Infektion, sondern die vermehrte Ansteckungsmöglichkeit infolge zu enger Wohnräume und mangelnder Einzelschlafräume für die Phthisiker.

Außer für die an Lungen- und Kehlkopftuberkulose Erkrankten wird mit vollem Recht auch für die an anderen Formen der Tuberkulose Leidenden in neuerer Zeit in möglichst weitgehendem Maße gesorgt. Besonders die Heilung des Lupus wird von der vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose eingesetzten und von *M. Kirchner* geleiteten Lupuskommission mit erheblichen Mitteln in allen erfolgversprechenden Fällen gefördert. Ebenso erkennt man mehr und mehr den Wert besonderer Heilanstalten für Kinder mit Knochen- und Gelenktuberkulose, auf die das Sonnenlicht so mächtig wirkt (*Rollier*-Leysin und *Bernhard*-St. Moritz).

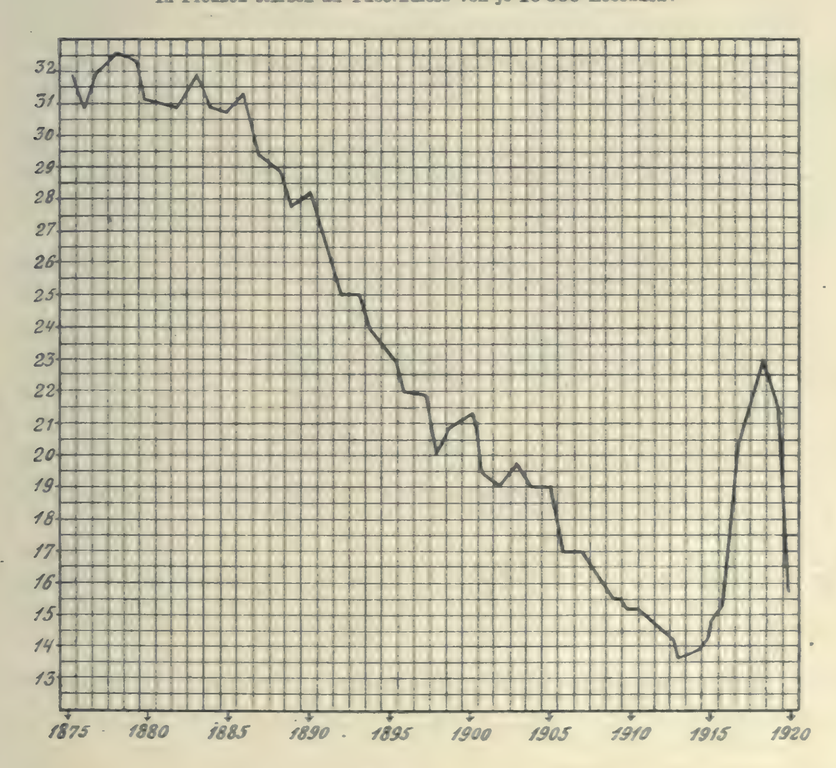
Daß durch die hier kurz skizzierten Maßnahmen Großes geleistet werden kann, steht außer Frage. In Preußen ist, wie die in Fig. 99 wiedergegebene Kurve zeigt, die Tuberkulosemortalität seit 1886 bis zum Beginn des Weltkrieges dauernd zurückgegangen. Der Krieg hat allerdings infolge der großen Ernährungsschwierigkeiten und der Unmöglichkeit, die Kranken so wie früher zu versorgen, einen sehr erheblichen Wiederanstieg der Kurve mit sich gebracht, der aber nach Überwindung dieser ungünstigen Umstände verhältnismäßig schnell wieder zurückging. Sieht man von diesen außergewöhnlichen und hoffentlich bald wieder völlig ausgeglichenen Kriegseinflüssen ab, so würden, wenn die gleichen Verhältnisse, wie etwa im Jahre 1880 bestünden, wie *R. Koch* dargelegt hat, im Deutschen Reich jetzt alljährlich 100000 Menschen an Schwindsucht mehr sterben, als es tatsächlich der Fall ist! Ähnlich liegen die Verhältnisse z. B. in England und Schweden, während in manchen anderen Ländern die Sterblichkeitskurve auch heute noch gegen früher nicht wesentlich geändert ist oder sogar noch steigt (z. B. Irland, Norwegen, Japan). Der Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit ist zweifellos der ständig zunehmenden Kenntnis über die Gefahr und Verbreitungsweise der Krankheit zuzuschreiben, zu einem nicht geringeren Teil aber auch der sozialen Besserstellung der ärmeren Bevölkerung. Einen besonderen Einfluß dürfte in dieser Beziehung die Unterbringung der Schwerkranken in Krankenhäusern haben, die in den erstgenannten Ländern schon in großem Umfange stattfindet.

Man kann nicht erwarten, daß die Tuberkulose in wenigen Jahren auszurotten ist, es wird bei einer so chronisch verlaufenden Krankheit, wo der einzelne Kranke so lange als Infektionsquelle für andere in

Betracht kommt, langer Zeiträume bedürfen. Wenn aber erreicht wird, daß die Abnahme der Morbiditätsziffern gleichmäßig fortschreitet, dann wird schließlich der Tag kommen, an dem diese am Marke der Völker zehrende Krankheit in den Kulturstaaten verschwunden ist. Als Vorbild muß hier die Lepra gelten, die einst in Europa weit verbreitet war und heute so gut wie ausgerottet ist. Gerade die bei der Ausrottung dieser Krankheit aus den meisten Kulturstaaten gesammelten Er-

Fig. 99.

In Preußen starben an Tuberkulose von je 10 000 Lebenden:



fahrungen führen aber notwendigerweise zu der Forderung, die unheilbaren Tuberkulösen, sobald ihre Anzahl nicht mehr zu groß sein wird, ausnahmslos dauernd in Heimstätten unterzubringen und so als Infektionsquellen auszuschalten.

Literatur.

R. Koch, Die Ätiologie der Tuberkulose. Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 2. 1884. — Berl. klin. Wochenschr., 1882. — Deutsche med. Wochenschr., 1897. — Verhandlungen des Tuberkulosekongresses zu London. Deutsche med. Wochenschrift. 1901 u. 1902. — Verhandlungen d. I. internat. Tuberkulosekonferenz. Berlin 1902. — Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 67, 1910.

Gaffky, Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes. Bd. 2, 1884.

Cornet u. *Kossel,* Tuberkulose. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, herausgegeben von *Kolle* und *v. Wassermann,* 2. Aufl., Bd. 5, 1913.

Cornet, Die Tuberkulose. 2. Aufl., Wien, Hölder, 1907.
Baumgarten, Über Tuberkel und Tuberkulose. Berlin 1885. — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 9 u. 10. — Deutsche med. Wochenschr., 1909.
Langhans, Die Übertragbarkeit der Tuberkulose auf Kaninchen. Habilitationsschr., Marburg 1867.
Villemin, Bullet. de l'Acad. de médecine, 1868—1869.
Klebs, Virchows Archiv, Bd. 44 u. 49.
Cohnheim, Die Tuberkulose vom Standpunkte der Infektionslehre. 1880.
Babes, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.
Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899.
Spengler, Ebenda, Bd. 18, 1894 und Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte, 1897/98.
Ortner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien, Braumüller, 1893.
Bremer, Die Ätiologie der chronischen Lungenschwindsucht etc. Berlin, Hirschwald, 1885.
Petruschky, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
M. Kirchner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19 u. 21, 1895 u. 1896.
Ziehl, Deutsche med. Wochenschr., 1883.
Ehrlich, Ebenda, 1882 u. 1883.
Gabbet, Lancet, 1887.
Konrich, Eine neue Färbung für Tuberkelbazillen. Deutsche med. Wochenschr., 1920.
Spreitzer, Vergleichende Untersuchungen über neuere Färbungsmethoden für Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 86, 1921.
Much, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 8 und 11. — Münchener med. Wochenschr., 1908.
v. Behring, Über Lungenschwindsuchtentstehung u. Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Wochenschr., 1903 u. 1904. — Münchener med. Wochenschr., 1903. — Wiener klin. Wochenschr., 1903.
Beck, Beiträge zur Unterscheidung der Bazillen von menschlicher und tierischer Tuberkulose. Festschrift für *R. Koch.* Jena, G. Fischer, 1903.
Kossel, Weber u. *Heuß,* Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberkulosearbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 1 und 3, 1904 u. 1905.
Hohlfeld, Die Bedeutung der Rindertuberkulose für die Entstehung der Tuberkulose im Kindesalter. (Sammelreferat.) Münchener med. Wochenschr., 1910.
Weber, Welche Gefahr droht dem Menschen durch den Genuß von Milch und Milchprodukten eutertuberkulöser Kühe? Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 10, 1910.
Möllers, Welche Gefahr droht dem Menschen durch das tuberkulöse Tier? Berliner klin. Wochenschr., 1910. — Über den Typus der Tuberkelbazillen im Auswurf der Phthisiker. Deutsche med. Wochenschr., 1911. — Die Beziehungen der Rindertuberkulose zur Menschentuberkulose. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. 39, 1913.
Rothe, Untersuchungen über tuberkulöse Infektion im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr., 1911.
Kossel, Die Beziehungen zwischen menschlicher und tierischer Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Rabinowitsch, Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Weber u. *Bofinger,* Die Hühnertuberkulose, ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose und ihre Übertragung auf Versuchstiere. Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 1, 1904.
Küster, Kaltblütertuberkulose. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
Friedmann, Der Schildkrötentuberkelbazillus. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 34. — Deutsche med. Wochenschr., 1903. — Berlin. klin. Wochenschr., 1912 und 1920.
Weber u. *Taute,* Die Kaltblütertuberkulose. Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 3, 1905. — Deutsche med. Wochenschr., 1904.
Poppe, Pseudotuberkulose. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
Hamburger, Die Tuberkulose des Kindesalters. 2. Aufl., Leipzig u. Wien, Deuticke, 1912. — Über den Wert der Stichreaktion. Wiener klin. Wochenschr., 1908. Münchener med. Wochenschr., 1909. — Wiener klin. Wochenschr., 1919.
Aufrecht, Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Wien 1905. — Berliner klin. Wochenschr., 1907.

Bandelier, Die Tonsillen als Eingangspforten der Tuberkelbazillen. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 6, 1906.
Volland, Die Entstehungsweise der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 1904.
Flügge, Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Samml. d. experim. Arb. aus d. hyg. Inst. d. Univ. Breslau. Leipzig, Veit & Co., 1908.
Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 57, 1907.
Ziesche, Über Tröpfchenausstreuung durch hustende Phthisiker. Ebenda.
Weichselbaum, Über die Infektionswege der menschlichen Tuberkulose. Wiener klin. Wochenschr., 1907.
Bartel, Pathogenese der Tuberkulose. Mit Anhang: *Neumann*, Der Tuberkelbazillus. Wien u. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1918.
Freund, Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten mit primären Rippenanomalien. Erlangen 1859.
Hart, Die mechanische Disposition der Lungenspitzen zur tuberkulösen Phthise. Stuttgart 1906. — Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Kretz u. *Wenckebach*, Spitzentuberkulose und Thorax phthisicus. Wiener klin. Wochenschr., 1918.
Bacmeister, Die Entstehung der menschlichen Lungenphthise. Berlin, J. Springer, 1914. — Die mechanische Disposition der Lungenspitzen und die Entstehung der Lungenspitzentuberkulose. Grenzgebiete der Med. u. Chir., Bd. 23, 1911. — Deutsche med. Wochenschr., 1913. — Die Behandlung der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortb., 1921.
Bacmeister u. *Ruben*, Über „sekundäre" Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Sachs-Müke, Sputumsedimentierung durch Wasserstoffsuperoxyd und Sublimat. Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung, 1907.
Uhlenhuth, Neuere Methoden der Sputumuntersuchung. Med. Klin., 1908. — Die experimtellen Grundlagen der spezifischen Tuberkulosetherapie. Med. Klinik, 1921.
Schulte, Methodik und Technik der neueren Verfahren zum Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum. Ebenda, 1910.
Lange u. *Nitsche*, Eine neue Methode des Tuberkelbazillennachweises. Deutsche med. Wochenschr., 1909.
Ellermann u. *Erlandsen*, Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 61, 1908.
Hundeshagen, Das Antiformin-Anreicherungsverfahren und die neuesten Verbesserungsvorschläge. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 82, 1918.
Friedland, Die neueren Anreicherungsverfahren für den Tuberkelbazillennachweis im Sputum. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 91, 1921.
Trembur, Die *Quincke*sche Lumbalpunktion bei der Erkennung der Meningitis tuberculosa. Klin. Jahrbuch, Bd. 24, 1911.
Löwenstein, Tuberkulose-Immunität. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5. 1913. — Die Anwendung des Tuberkulins beim Menschen. Ebenda. — Vorlesungen über Bakteriologie, Immunität, spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Jena, G. Fischer, 1920.
Bandelier u. *Röpke*, Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. 10. Aufl., Würzburg, C. Kabitzsch, 1920.
Sammlung von Gutachten über die Erfolge der Tuberkulintherapie. Med. Klinik, 1910.
Jochmann u. *Möllers*, Zur Behandlung der Tuberkulose mit eiweißfreien Tuberkulinpräparaten. Deutsche med. Wochenschr., 1910 u. 1911.
Möllers u. *Oehler*, Zur Frage der Mobilisierung der Tuberkelbazillen durch Tuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., 1916. — Die Tuberkelbazillen im strömenden Blut. Veröffentlichungen der *Robert Koch*-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose. Bd. 2, Heft 1, 1916.
Zwick u. *Titze*, Die Tuberkulinimpfung bei Haustieren und die Schutzimpfung gegen die Rindertuberkulose. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
Kruse, Die *Friedmann*sche Heil- und Schutzimpfung gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1918.
Maragliano, Berliner klin. Wochenschr., 1895, 1896 u. 1899.
Ruppel u. *Rickmann*, Über Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Imm.-Forsch., Bd. 6. 1910.

Gottstein, Epidemiologie der Tuberkulose. Handb. d. Tuberkulose, Bd. 1, Leipzig, J. A. Barth, 1914.
Kirchner, Die Bekämpfung der Tuberkulose und die Fürsorge für Phthisiker. Klin. Jahrbuch, Bd. 18, 1908. — Tuberkulose in sozialer Beziehung. Handb. d. Tuberk., Bd. 1, Leipzig, J. A. Barth, 1914. — Die Tuberkulose im Kindesalter. Zeitschr. f. Tuberkulose. (Festschr. für *J. Orth.*) Bd. 27, 1917. — Fünfundzwanzig Jahre Deutsche Tuberkulosebekämpfung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1921.
Löffler, Welche Maßnahmen sind zur weiteren Eindämmung der Tuberkulose als Volkskrankheit erforderlich? Deutsche med. Wochenschr., 1913.
Selter, Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Deutsche med. Wochenschr., 1921 und Zeitschr. f. Immun.-Forschung, 1921. — Die Grundlagen der spezif. Tuberkulosetherapie und der heutige Stand der Tuberkuloseimmunitätsforschung. Deutsche med. Wochenschr., 1921.
Schoßberger, Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Tuberkelbazillen und verwandter Bakterien gegenüber entfärbenden chemischen Einflüssen. Beiträge z. Klinik d. Tuberk., Bd. 50, 1922.
Schloßberger und *Pfannenstiel,* Über Versuche zur Differenzierung der sogenannten säurefesten Bakterien mittels Komplementbindung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 95, 1922.
Hamel, Die Zunahme der Tuberkulose während des Krieges und allgemeine Gesichtspunkte zu ihrer Bekämpfung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1921.
Hippke, Neue Versuche über die Bedeutung der Tröpfcheninfektion für die Ausbreitung der Lungenschwindsucht. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 93, 1921.
Uhlenhuth, Jötten und *Hailer,* Über die Desinfektion des tuberkulösen Auswurfs. Med. Klinik, 1921.
Kolle und *Schloßberger,* Deutsche med. Wochenschr., 1921.
Hüne, Zur Tuberkulosesterblichkeit in Preußen. Tuberkulose-Fürsorgeblatt, 1920.
Uhlenhuth, Experimentelle Grundlagen der spezifischen Behandlung der Tuberkulose. Verh. d. 33. Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden, 1921.
Klemperer, Berliner klin. Wochenschr., 1920. — Deutsche med. Wochenschr., 1921.
Neufeld, Über Immunität gegen Tuberkulose. Referat auf dem Tuberkulosekongreß 1921 in Elster. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 34, 1921.
v. Wassermann, Referat auf dem Tuberkulosekongreß 1921 in Elster.
Aschoff, Über die natürlichen Heilungsvorgänge bei der Lungentuberkulose. Verh. d. Deutschen Gesellsch. für innere Medizin, Wiesbaden. J. F. Bergmann, 1921.

42. VORLESUNG.

Lepra.

Geschichtliches und Verbreitung

Die mit sehr vielen Namen, in fast allen Sprachen verschiedenartig bezeichnete Krankheit gehört zu den am längsten bekannten und beschriebenen Infektionskrankheiten des Menschen. Sie war im Altertum in Europa und den bekanntesten Teilen des Erdkreises weit verbreitet und wurde vielfach deswegen als „die Krankheit“ schlechthin bezeichnet. In den germanischen Dialekten des Mittelalters wurde sie Miselsucht (miselleux), Maltzei, Malaatheid, Malatten, Malatirott, Spedalskhed, Lipkra, Leprosy benannt. Das Vorkommen des Aussatzes ist wohl zum ersten Male im Papyrus Ebers um 1500 v. Chr. beschrieben. In Indien und China hat er gleichfalls schon 600—1000 Jahre v. Chr. unzweifelhaft geherrscht. Auch im alten Testament ist Lepra mit dem Namen „Zaraath“ erwähnt. Höchstwahrscheinlich haben die Israeliten diese Krankheit aus Ägypten mit nach Palästina gebracht. Aus Persien und Griechenland liegen Berichte vor, daß Lepra schon mehrere Jahrhunderte v. Chr. bekannt war. Der Name Morbus phoenicicus deutet darauf hin, daß wahrscheinlich durch die Phönizier die Krankheit nach Italien, Syrien und von dort weiter nach der iberischen Halbinsel verschleppt wurde.

Schon in diesen weit zurückliegenden Zeiten scheint man die Lepra als ansteckende Krankheit erkannt zu haben, denn in den alten Überlieferungen ist verschiedentlich davon die Rede, daß man den Aussätzigen meiden soll. Die Leprösen wurden in besonderen Stadtvierteln oder an einsam gelegenen Plätzen abgesondert, offenbar, weil man die Übertragung auf Gesunde vermeiden wollte. In den ersten Jahrhunderten nach Christus kam es durch die Römerzüge und die großen Volksverschiebungen in Ost- und Zentraleuropa, später, im Mittelalter, besonders durch die Kreuzzüge zu einer epidemischen Ausbreitung des Aussatzes. Die Zahl der Leprösen in Europa war so groß, daß besondere Anstalten, die Aussatzhäuser oder Leprosorien, für sie gegründet werden mußten. Schon im 6. und 7. Jahrhundert gab es Leprosorien. Ihre Zahl wuchs während der Kreuzzüge in Deutschland, Italien, der Schweiz, Frankreich und England in die Tausende. In Frankreich allein gab es im 15. Jahrhundert deren 1500. Die Orden des heiligen Lazarus und des heiligen Georg sowie die Deutschritter nahmen sich pflicht- und berufsmäßig der Pflege der Aussätzigen an. Der Ordensmeister des Lazarusordens mußte selbst ein Lepröser sein. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir die Grundlage des heutigen Krankenhauswesens in der Gründung der Aussatzhospitäler sehen. Der Erfolg dieser Bestrebungen, die im vorigen Jahrhundert in zielbewußter Weise in Norwegen durch die Gründung zahlreicher Leprosorien wieder aufgenommen worden sind, machte sich in einer Verminderung des Aussatzes bemerkbar. Schon im 16. Jahrhundert ging die Krankheit in den europäischen Kulturstaaten rapide zurück und zog sich gewissermaßen in die peripheren Teile Europas zurück (*Lesser*). Die Zunahme der Reinlichkeit und der allgemeinen hygienischen Maßnahmen haben hierbei mitgewirkt, der Hauptteil des Erfolges ist aber auf die für die Leprakranken eingeführten Isolierungs- und Absperrungsmaßnahmen zurückzuführen, denn in Ländern, in denen diese vernachlässigt wurden, z. B. in Norwegen, hielt sich der Aussatz in unvermindertem Maße bis zum 19. Jahrhundert und nahm erst in dem Maße an Ausbreitung ab, in dem die Isolierung der Leprösen seit der Mitte der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts durchgeführt wurde.

Die Lepra ist bei ihrer Verbreitung über die Erde stets dem menschlichen Verkehr gefolgt. Von den drei primären großen außereuropäischen Herden, die *Jeanselme* annimmt, Westafrika, Südchina und Indien, wurde sie im Laufe der letzten 3 Jahrhunderte vielfach durch die Verschiffungen lepröser Eingeborener, nach Zentral-, Nord- und Südamerika durch die von Afrika importierten Negersklaven, nach Australien und den Hawaischen Inseln durch chinesische Kulis, nach Südafrika durch indische Händler verschleppt. Überall dort hat sie kleinere und größere Herde gebildet und sich stets unter den Teilen der Bevölkerung, die mit den Infizierten in Berührung kamen, zuerst ausgebreitet.

Noch heute kommt die Lepra fast in allen Ländern der Erde vor, am meisten in den eben genannten. Die Gesamtzahl der augenblicklich vorhandenen Leprösen wird auf 1—2 Millionen geschätzt. Bei Beurteilung der jetzigen Verbreitung der Krankheit, namentlich in Europa und Amerika, muß man aber die Lepraherde von den sporadischen, aus exotischen Ländern eingeschleppten Fällen unterscheiden. Die heute existierenden Lepraherde bestehen zum Teil schon von altersher; bei anderen ist es (nach *Jadassohn*) nicht mehr zu entscheiden, ob sie Reste der alten Lepra oder vor kürzerer oder längerer Zeit durch Einschleppung neu entstanden sind, und bei wieder anderen ist das letztere sicher der Fall.

In Deutschland gab es in den letzten Dezennien nur eine geringe Anzahl Aussätziger. Abgesehen von den Kranken, die sich im Auslande infiziert hatten und in verschiedenen Teilen des Reiches aufhielten, hatten sich im bisherigen preußischen Kreise Memel durch Einschleppung aus Rußland 5 kleine Lepraherde gebildet. Nach den Angaben *M. Kirchner*s sind seit dem Jahre 1848 dort im ganzen 77 Krankheitsfälle festgestellt worden. Ende 1920 lebten in Deutschland im ganzen nur 11 Lepröse, und zwar 6 in Preußen, 2 auf hamburgischem Gebiet und je 1 in Braunschweig, Hessen und Lübeck. In dem in der Nähe von Memel gelegenen, jetzt abgetretenen Aussatzheim, dessen Errichtung vor allen Dingen der Initiative von *M. Kirchner* zu verdanken war, sind nur noch 2 in Deutschland beheimatete Kranke untergebracht. Die Einrichtung eines neuen Lepraheims ist in der Nähe von Göttingen geplant.

Im ehemaligen Gebiete Österreichs gab es Herde in Bosnien und in der Herzegowina, deren Alter nicht genau festzustellen ist. In der Schweiz besteht ein von *Jadassohn* aufgefundener kleiner Herd im Wallis, der ungefähr 100 Jahre zurückverfolgt werden kann. Er ist in einem abgelegenen Bergdorfe gelegen und breitet sich nicht aus. In Frankreich findet man alte kleine Herde in der Bretagne und in den Seealpen; außerdem leben in Paris 150—200 importierte Aussätzige. England, Holland, Belgien, Dänemark sind bis auf eingeschleppte Fälle, die sich namentlich in den größeren Städten (London, Brüssel, Amsterdam, Kopenhagen) finden, so gut wie frei von Lepra. In Schweden und namentlich in Norwegen gibt es alte Aussatzherde, die seit dem 11. Jahrhundert historisch verbürgt sind. Dasselbe gilt für Island. In Rußland hat sich die Lepra während des vorigen Jahrhunderts ausgebreitet. 1908 sollen etwa 3000 Lepröse dort gezählt sein, die meisten in den Ostseeprovinzen. Für Spanien, Portugal und Italien sind die statistischen Angaben recht ungenau. Es gibt aber in allen 3 Ländern kleinere Herde. Ähnlich liegen die Verhältnisse in den Balkanländern.

In Asien ist die Lepra fast überall endemisch und im allgemeinen sehr weit verbreitet. In Klein-Asien, Persien, Palästina, Syrien und Arabien findet man viele Lepröse, ebenso in Britisch-Indien. Malakka ist sehr verseucht, ebenso Hinter-Indien. In letzterem leben nach *Ehlers* etwa 20000 Lepröse, in Niederländisch-Indien etwa 12000. In Japan gibt es nach den offiziellen Statistiken 40000 Lepröse, ihre wirkliche Zahl dürfte noch größer sein. Die Zahl der Aussätzigen in China, von dem namentlich der südliche Teil befallen ist, dürfte, prozentual auf die Bevölkerung berechnet, die gleiche sein.

Afrika hat in allen Ländern Lepra. Am verbreitesten ist sie in Ägypten (mehr als 6000), in Abessinien, Mozambique, Kapkolonie und Transvaal, Basutoland, Kamerun, Togo und fast an der ganzen Westküste; ferner gibt es viele Lepröse auf Madagaskar (1908: 8000), Madeira und den anderen Inseln.

In Nordamerika trifft man ziemlich viel aus China und den Inseln des Stillen Ozeans sowie aus Schweden und Norwegen eingeschleppte Leprafälle (300—400), aber nur in Florida, Louisiana und Texas endemische Herde. Die großen und kleinen Antillen sind gleichfalls Lepraherde.

In Südamerika zeigen Kolumbien und Brasilien die stärkste Durchseuchung mit Lepra (5000 bzw. 8000 Fälle).

Während Australien wenig Lepröse hat. sind die australischen Inseln stark durchseucht. Besonders auf den Sandwich-Inseln hat sich die 1840 durch Chinesen eingeschleppte Lepra rasch verbreitet und erst seit der Einrichtung von Leprosorien abgenommen. Interessant war auch die Ausbreitung des Aussatzes in der Sträflingskolonie Neu-Caledonien. 1861 wurde die Lepra dort eingeschleppt und 1888 zum ersten Male bei einem europäischen Sträfling festgestellt. 1892 konnten unter den Sträflingen bereits 132, 1910 235 Aussätzige gezählt werden.

Der Leprabazillus. *Morphologie.*

Der **Erreger der Lepra** ist der von *Armauer Hansen* im Jahre 1873 entdeckte und von ihm und *A. Neisser* näher studierte Leprabazillus. Die Leprabazillen finden sich im leprös erkrankten Gewebe hauptsächlich in den sog. „Leprazellen", die sie ganz erfüllen können. *Virchow* war der Erste, der auf das konstante Vorkommen dieser sehr großen rundlichen Zellen in den Lepraknoten, den sog. Lepromen, aufmerksam machte. Bei Betrachtung von Zupfpräparaten, die aus Lepraknoten hergestellt sind, kann man die Leprabazillen im Innern dieser von *Armauer Hansen, Boeck* und *Danielsen* als Globi oder Kugeln bezeichneten Zellen als ziemlich stark lichtbrechende, unbewegliche Stäbchen erkennen. Die mit den Bazillen vollgestopften Zellen haben häufig eine leicht bräunliche Färbung und zeigen im Innern Lücken. die als Vakuolen aufgefaßt worden sind. *Bergengrün* sah in Schnitten von leprös veränderter Schleimhaut der oberen Luftwege oft große Mengen von Bazillen, zu langen Bändern oder Streifen angeordnet, sich in den Gewebslücken hinziehen. Er hält infolgedessen die „Globi" für quergetroffene Thromben in varikös dilatierten Lymphgefäßen, die aus Bazillen Bazillenresten. Zoogloea und geronnener Lymphe bestehen. Die Annahme von *Unna*, daß die Leprabazillen sich hauptsächlich in den Lymphspalten und Hohlräumen des Gewebes ausbreiten. würde durch diese Auffassung ihre Bestätigung finden. Setzt man zu Zupfpräparaten Ätzkali hinzu, so werden nach Auflösung der Wand der Globi die Bazillen frei, liegen aber trotzdem noch in Haufen zusammen.

Morphologisch haben, wie das gefärbte Präparat erkennen läßt, die Leprabazillen eine große Ähnlichkeit mit den Tuberkelbazillen. denen sie im Bakteriensystem sehr nahe stehen, sind aber meist etwas gedrungener in ihren Dimensionen und seltener als diese leicht gebogen oder winklig geknickt. Ihre Länge beträgt 4—6 μ, ihre Breite 0·3—0·4 μ. Sehr charakteristisch ist in Schnitt- und Ausstrichpräparaten die Zusammenlagerung der Stäbchen in Haufen. Die Leprabazillen sind ebenso wie die Erreger der Tuberkulose unbeweglich und gehören wie diese zur Gruppe der säurefesten Bakterien. Sie sind allerdings weniger resistent gegen Säuren als die Tuberkelbazillen und entfärben sich leichter bei Anwendung von Säuren und Alkohol; andrerseits sind sie mit gewöhnlicher Fuchsinlösung leichter färbbar als die Tuberkelbazillen. Aber diese Färbungsunterschiede sind nicht groß und konstant genug, um differentialdiagnostisch verwertbar zu sein. Bei Anwendung des *Gram*schen Verfahrens verhalten sich die Bazillen positiv.

In den Leprabazillen sind nicht nur *Babes-Ernst*sche Körperchen (s. S. 26), sondern auch Körnchen nachweisbar, wie sie bei Tuberkelbazillen konstant vorkommen und als sog. Granula beschrieben sind. Diese Körnchen sind besonders gut nach der verlängerten *Gram*färbung (s. S. 707) darstellbar. Zwischen den Granula, besonders an den Enden der Bazillen kommen Vakuolen vor, die aber mit Sporen nichts

zu tun haben. Zuweilen findet man auch kugelige Anschwellungen an den Enden der Bazillen, die als Involutionsformen aufgefaßt werden. *Unna* hat die Aufmerksamkeit auf Schleim- und Gloeabildung bei den Leprabazillen hingelenkt, die die Ursache für die Zusammenlagerung der Bazillen abgeben soll.

Bei der Beurteilung der Säurefestigkeit der Leprabazillen muß das Alter der Bazillen in Rechnung gezogen werden. *Emile Weil* fand, daß die Bazillen in älteren Lepraknoten ihre Säure- und Gramfestigkeit verlieren. Andere Autoren geben an, daß auch ganz junge Bazillen wenig säurefest sind. Für die Färbbarkeit ist der Umstand, ob die Bazillen noch am Leben oder abgestorben sind, und ferner die Art des umgebenden Gewebes von erheblicher Bedeutung. Das Auftreten zahlreicher Körnchen ist wohl als Degenerationserscheinung zu deuten.

Durch folgende besondere Färbung läßt sich nach *Unna* eine Fettsubstanz in den Leprabazillen nachweisen: Fixierung in *Flemming*schem Gemisch (24 bis 48 Stunden), Spülung in fließendem Wasser, Alkohol, Zelloidin. Glyzerin mit 2 Tropfen 1proz. Argentum nitricum für 12 Stunden im Dunkeln, Aq. dest., 10—20proz. Lösung von unterschwefligsaurem Natron 6—12 Stunden, Aq. dest., Alkohol, Öl, Balsam. Man sieht dann graue Bazillen mit tiefschwarzen Körnern.

Züchtungsversuche.

Die **Züchtung** der Leprabazillen ist bis jetzt nicht gelungen. *Hansen, Neisser, Schottelius, Scholtz* und *Klingmüller, Dieudonné, Roux, Chantemesse* und viele andere wohlgeübte Untersucher hatten bei ihren Kulturversuchen negative Resultate. Wenn einzelne Forscher (z. B. *Bardoni-Uffreduzzi, Campana, Emile Weil, Carasquilla*) behaupteten, die Erreger des Aussatzes auf Nährböden gezüchtet zu haben, sind sie den Beweis schuldig geblieben, daß es sich bei ihren Kulturen nicht um Tuberkelbazillen oder andere säurefeste Bakterien handelte. In anderen Fällen sind Bazillen, die sich auf künstlichen Nährmedien als nicht säurefest erwiesen, aus leprösen Krankheitsprodukten isoliert worden; ihre Identifizierung mit den Leprabazillen ist nicht angängig. Von anderen Forschern sind diphtherieähnliche Bazillen und Streptotricheen, die teils säurefest, teils nicht säurebeständig waren, aus Lepraknoten gezüchtet worden, aber auch hier steht nicht fest, daß es Leprabazillen waren und daß die Züchtung dieser Mikroben einigermaßen regelmäßig gelingt. Das gilt auch für die Befunde von *Kedrowsky, Bertarelli, Levy, Clegg, Campana* usw. Aus säurefesten Bakterien, die er von der Haut oder Schleimhaut von Leprösen züchtete und als Streptothrix leproides bezeichnete, hat *Deycke* mit Äther eine Substanz, das sog. „Nastin", extrahiert, die zu den Lipasen zu gehören scheint. Weil man sichere Leprabazillen bisher auf keinem künstlichen Nährboden zur Vermehrung gebracht hat, sind viele Fragen der Leprapathologie der experimentellen Forschung noch entzogen und deshalb dunkel geblieben.

Frage der Tierpathogenität.

Ein weiterer Grund für unsere etwas lückenhaften Kenntnisse in der Pathologie dieser chronischen Infektionskrankheit liegt in dem Umstand, daß **Lepra auf Tiere nicht übertragbar** ist. Es ist bisher keinem Forscher gelungen, durch Übertragung von Lepraknoten, selbst wenn in ihnen massenhaft Leprabazillen enthalten waren, bei Tieren, auch nicht bei Affen, regelmäßig lepröse Veränderungen oder überhaupt eine wirkliche Infektion, d. h. durch Vermehrung der Leprabazillen im Tierkörper bedingte spezifische Krankheitserscheinungen, namentlich auch metastatische Lepraknoten oder Veränderungen an den Nerven zu erzielen. Zwar halten sich Leprabazillen, die mit Lepragewebe in den Tierkörper eingeführt sind, in diesem oft ziemlich lange lebensfähig, vor allem dann, wenn durch entzündliche Vorgänge eine Abkapse-

lung des eingeführten Gewebes erfolgt, aber von einer nennenswerten Vermehrung der Bazillen und der Bildung pathologischer Produkte, die den Lepromen ähnlich oder gleich wären, kann bei derartigen Vorgängen keine Rede sein.

Gegenüber den negativen Resultaten, Menschenlepra auf Tiere zu übertragen, die von *Hansen*, *Neisser*, *Koebner*, *Schottelius*, *Holst*, *R. Koch*, *Arning*, *Kitasato*, *Babes*, *Campana* stammen, wollen *Damsch*, *Melcher* und *Ortmann*, *Vossius*, *Barannikow* zuweilen positive Ergebnisse, ja sogar metastatische Lepraknoten bei Kaninchen erhalten haben. Es ist noch nicht einwandfrei bewiesen, daß es sich hier nicht um eine abgekapselte Konservierung der Leprabazillen oder um Tuberkulose oder eine andere spontane Tierkrankheit gehandelt hat. *Nicolle*, *Marchoux* und *Bourret* experimentierten an Schimpansen, aber auch mit zweifelhaftem bzw. negativem Erfolg. *Kyrle* will durch kutane und subkutane Verimpfung von sehr bazillenreichem Pustelinhalt eines Leprakranken bei drei Rhesusaffen in der Supraorbitalzone nach 18—22tägiger Inkubation kirschkerngroße Knoten erzielt haben, die keine Neigung zu Erweichung zeigten und sich nach 4wöchigem Bestehen zurückbildeten. Allgemeinerscheinungen traten nicht auf, die *Wassermann*sche Reaktion blieb negativ. Die Knoten zeigten in den ersten Stadien ein in Proliferation begriffenes Entzündungsgewebe mit vakuolisierten Riesen- und Leprazellen, die zahlreiche Leprabazillen als säurefeste Stäbchen oder Körnerreihen in sich schlossen.

Bei aller Skepsis über die bisherigen Ergebnisse der Tierversuche braucht man aber die Hoffnung nicht aufzugeben, einmal einen tiervirulenten Leprabazillenstamm oder eine wirklich geeignete Inokulationsmethode zu finden, wenn man bedenkt, wie verschieden sich die einzelnen Stämme der Syphilisspirochäte gegenüber Kaninchen verhalten *(Jadassohn)*.

Verschiedene Autoren haben auch mit den aus Lepraknoten isolierten Kulturen (s. o.) Tierversuche angestellt, meist mit negativem Resultat. Die wenigen angeblich erzielten positiven Ergebnisse bedürfen der Bestätigung und lassen die an der Echtheit der angeblichen Leprakulturen geäußerten Zweifel bestehen.

Mit den negativen Ergebnissen der Übertragungsversuche stimmt es auch gut überein, daß spontane Lepra bei Tieren nicht beobachtet worden ist. Nur bei Ratten kommt spontan eine Krankheit vor, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem menschlichen Aussatz hat und deshalb auch als Rattenlepra bezeichnet ist. In manchen Gegenden, z. B. in Odessa und Paris, ist sie recht verbreitet. Sie tritt als reine Drüsenerkrankung oder als Hautmuskelform auf; bei letzterer sind auch harte, große Drüsen zu fühlen, zum Teil mit Erweichungsherden. Bei der Hautmuskelform entwickeln sich in der Haut unter Ausfall der Haare bis bohnengroße Knoten. Die Muskeln in der Umgegend der Knoten sind eigenartig weiß und zerreißlich. Bei beiden Formen kommen bronchopneumonische Herde vor. Der Tod der Ratten erfolgt meist durch Kachexie.

Der Bazillus der sog. Rattenlepra ist dem Leprabazillus ähnlich, hat aber etwas mehr abgerundete Ecken als dieser. Auch Granula kommen vor. Er färbt sich nach *Gram* und verhält sich bezüglich der Säurefestigkeit ungefähr so, wie der Leprabazillus des Menschen. Ganz wie dieser findet er sich in den Krankheitsherden in Massen innerhalb der Zellen, vor allem in Endothelien, aber auch in Muskel- und Drüsenzellen, die zum Teil in Riesenzellen oder den *Virchow*schen Leprazellen ähnliche Gebilde umgewandelt sind. Auch im Milzsaft, im Herzblut und im Nasenschleim haben einige Autoren die Bazillen nachgewiesen. Kulturversuche sind negativ ausgefallen *(Dean, Wherry, Kitasato)*.

Die Übertragung der Krankheit von Ratte zu Ratte ist bei Verimpfung von bazillenhaltigem Material meist erfolgreich, während andere Tierarten nicht zu infizieren sind. Zuweilen wird Spontaninfektion beobachtet, wenn kranke Ratten mit gesunden in einem Käfig gehalten werden. Die von *Bayon* geäußerte Ansicht, Rattenlepra und Menschenlepra seien ätiologisch identisch, ist nicht genügend begründet, trotzdem die große Ähnlichkeit beider Krankheitsprozesse in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung sowie bezüglich der Biologie des Erregers zugegeben werden muß.

Eine Krankheit des Rindes, die am Darm lokalisiert ist, die Enteritis hypertrophica bovis specifica, wird gleichfalls durch einen säurefesten, nicht züchtbaren Bazillus hervorgerufen. Die Bazillen finden sich in Massen in den vergrößerten Zellen der verdickten Darmschleimhaut.

Das Vorkommen solcher durch säurefeste Bazillen bedingten Tierkrankheiten muß man, wie *Jadassohn* hervorhebt, bei der Beurteilung von positiven Übertragungsversuchen von Menschenlepra auf Tiere stets vor Augen haben.

Klinische Erscheinungen.

Nach dem klinischen **Krankheitsbild** unterscheidet man drei Formen der Lepra, und zwar: 1. die sogen. tuberöse Form, Lepra tuberosa; 2. die makulo-anästhetische, Lepra maculo-anaesthetica, und 3. die gemischte Form des Aussatzes, Lepra mixta. Die erstere Form ist durch die Bildung von harten Knoten charakterisiert, die meist zuerst im Gesicht (s. Taf. **56,** *Fig. 1*), besonders in der Stirngegend und um die Nase auftreten, aber auch am übrigen Körper beobachtet werden. Bei der makulo-anästhetischen Form fehlen größere Knotenbildungen; im Vorgrunde des klinischen Bildes stehen hier eigenartige, mit Pigmentierung einhergehende trophische Störungen, Fleckenbildungen, Blasen (Pemphigus leprosus) der Haut und Veränderungen an den peripheren Nerven, die zu Anästhesien, Geschwürsbildungen (s. Taf. **56,** *Fig. 2*) und Gangrän führen können. Auf trophische Störungen sind auch die elephantiastischen Verdickungen, die Atrophien und Lähmungen der Muskeln zurückzuführen. Die Infiltrate und Knoten bezeichnet man auch als Leprome. Bei der gemischten Form finden sich sowohl Knoten wie anästhetische Flecken und Veränderungen an den Nerven.

Die Lepra ist eine chronisch verlaufende Krankheit. Ihre Inkubationszeit ist sehr lang und wird in manchen Fällen auf 10—12 Jahre bemessen. Die Frühsymptome bei der tuberösen Form bestehen meist in der Bildung kleiner, nur wenig über die Haut hervorragender harter Knötchen an der Stirn oder an den Nasenflügeln. Auch Ausfallen der Augenbrauen wird häufig lange vor dem Auftreten sonstiger manifester Veränderungen beobachtet. Nach diesen Frühsymptomen stellt sich das erste Exanthem ein. Es treten Flecken von Linsen- bis Flachhandgröße und darüber auf, die anfänglich lebhaft rot sind, späterhin ein immer mehr braunes Kolorit annehmen, an der Oberfläche etwas schuppen und das Niveau der normalen Haut deutlich überragen. Die Flecken sind anfänglich unregelmäßig lokalisiert und können auf allen Körperstellen auftreten: erst im späteren Verlauf tritt die Vorliebe für gewisse Teile, besonders das Gesicht, immer deutlicher hervor *(Lesser)*. Ein Teil der Flecken verschwindet unter Zurücklassung von Pigment, ein anderer wird stärker infiltriert und geht in die typischen Knoten über. Bei genauer Palpation der Leprome fühlt man, daß die Knoten in der Haut oder Schleimhaut selbst liegen und deshalb über der Unterlage verschieblich sind. Besonders stark verdächtig ist die Anordnung der Knoten und Flecken in Form von Schmetterlingsflügeln zu beiden Seiten der Nase. Häufig bestehen Veränderungen in der Nase, die sich als chronischer Stockschnupfen äußern. Die primäre Eingangspforte scheint bei vielen Leprainfektionen die Nasenschleimhaut zu sein, denn bei Untersuchung mit dem Nasenspiegel werden nicht nur bei vorgeschrittenen Fällen, sondern auch im Anfangsstadium, wie *Koch* und *Sticker* zeigten, an der Nasenscheidewand oder den Muscheln Geschwüre gefunden, in deren Grund zahlreiche Leprabazillen nachweisbar sind. Die gleichen Veränderungen in der Nase finden sich auch bei anästhetischen und gemischten Formen häufig sehr früh. Flecken, die anästhetisch sind und für die eine andere Ätiologie (Hautkrankheiten, Syphilis, Rotz usw.) nicht nachgewiesen

Fig. 1. Lepra tuberosa. — *Fig. 2.* Lepra mutilans im vorgeschrittenen Stadium.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



werden kann. sind bei Patienten, bei denen eine Infektion mit Lepra möglich ist, stets verdächtig.

Bei allen Formen der Lepra kommen Exazerbationen vor. Unter plötzlich mit Schüttelfrösten einsetzendem Fieber treten dann an den verschiedensten Körperstellen neue Flecke, Infiltrationen oder gar Knötchen mit Bläschen auf der Haut auf. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich um eine Aussaat des Infektionsstoffes auf dem Blutwege handelt. In der Tat sind während der Fieberattacken Leprabazillen im Blute, freiliegend oder in Leukozyten aufgenommen, mikroskopisch nachzuweisen. Es wird berichtet, daß nach solchen akuten Eruptionen bei manchen Patienten eine Art Heilung der Krankheit als Folge einer Immunisierung eintritt. Die Knoten in der Haut kommen dann zur Erweichung und Resorption: es tritt ein gewisser Stillstand im Fortschreiten des Prozesses ein. Verschiedene Autoren deuten die rein anästhetischen Formen überhaupt als geheilte Formen der Lepra und vertreten die Ansicht, daß jeder Fall von Lepra anaesthetica zuerst mit Entwicklung von Knoten, wenn auch nur im beschränktem Maße, begonnen habe. Daß Heilungen nach langem Bestehen der Lepra anaesthetica vorkommen, ist kaum zu bezweifeln. Es wird eine gewisse Immunität und ein Zugrundegehen fast sämtlicher Bazillen innerhalb der Gewebe erzielt. Die schweren anatomischen Veränderungen an den Nerven sind allerdings nicht rückgängig zu machen.

Die Unterschiede, die die Lepra in ihrem Gesamtverlauf, namentlich bei der Entstehung der beiden Hauptformen aufweist, hat man 1. durch Differenzen in den pathogenen Eigenschaften der Leprabazillen, 2. durch Verschiedenheiten der angeborenen oder erworbenen Disposition und 3. durch Unterschiede im Modus und Ort der Infektion zu erklären versucht. Über die biologischen Eigenschaften des Erregers, als deren Ausdruck wir die Virulenz bezeichnen könnten, fehlen uns bisher nähere Kenntnisse. Abgesehen davon, daß sich in den Lepragegenden Lepra tuberosa und Lepra anaesthetica ziemlich gleichmäßig verteilt finden, wird nicht selten der Übergang der einen Form in die andere beobachtet. Auch die Menge des einverleibten Infektionsstoffes dürfte nach unseren Erfahrungen bei fast allen anderen Infektionskrankheiten kaum eine Rolle spielen. Es ist aber auch unwahrscheinlich, daß Unterschiede im Modus und Ort der Infektion von Bedeutung sind. In dieser Beziehung ist so gut wie gar nichts Sicheres bekannt. Wir wissen nur, daß bei beiden Formen der Lepra sich häufig Erkrankungen der Nase finden, die als Primäraffekte betrachtet werden, aber in einem großen Prozentsatz der Fälle läßt sich die Eintrittspforte bzw. die als primär zu deutende Nasenerkrankung nicht nachweisen. Das gilt für beide Formen der Lepra. Es ist also am wahrscheinlichsten, daß es Unterschiede in der individuellen Disposition sind, die für den Verlauf der Krankheit und namentlich für die Entstehung der einen oder anderen Form ausschlaggebend sind. Diese individuelle Disposition könnte natürlich ebensogut angeboren wie erworben sein. Daß solche Unterschiede der individuellen Disposition vorhanden sind, darauf deutet namentlich auch die Form der Gewebsreaktion hin, die bei den einzelnen Individuen verschieden ist und in einem ziemlich gesetzmäßigen und, wie es scheint, zur Zahl der in den erkrankten Geweben vorhandenen Bazillen umgekehrten Verhältnis steht. „Je stärker die erste

Gewebsreaktion ist, desto geringer ist die Zahl der Bazillen, und je geringer diese wird, ohne gleich Null zu werden, um so chronischer ist oft der Verlauf und um so geringer wird die Gewebsläsion" *(Jadassohn).* Das Vorkommen beider Formen, der tuberösen und makulo-anästhetischen Lepra bei einem Individuum schließt die Bedeutung des eben geschilderten gesetzmäßigen Verhaltens für den Verlauf der Lepra und der Gewebsreaktionen nicht aus, denn wir wissen, daß unter dem Einflusse der Infektion sich die Reaktionsfähigkeit des Organismus ändern kann. Es ist auch bei anderen Infektionen, namentlich bei Hautkrankheiten, ferner bei der Syphilis, die der Lepra ja in so vieler Hinsicht nahe steht, erwiesen, daß die Umstimmung der Gewebe als allergische Überempfindlichkeit oder als Abnahme der Empfindlichkeit sich nicht auf den ganzen Körper, sondern nur auf einzelne Teile erstrecken kann. Nimmt die Reaktionsfähigkeit des Körpers ab, so entsteht z. B. aus der tuberösen Lepra eine makulo-anästhetische. Aber es ist ebenso sehr wohl denkbar, daß die Empfindlichkeit des Organismus zunimmt. So würde sich der Übergang von Lepra anaesthetica in die tuberöse Form erklären, der im allgemeinen aber seltener ist als das umgekehrte Verhalten. Es sind bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. bei Tuberkulose und bei Syphilis, hierfür Analoga zu finden.

Fundorte der Leprabazillen beim Kranken.

Die Leprabazillen finden sich beim kranken Menschen in allen leprösen Veränderungen. Namentlich in den Knoten der Haut und Schleimhaut, zerfallenen und nicht zerfallenen, trifft man sie in sehr großen Mengen. Bei vorgeschrittener Lepra sind sie auch in Milz und Leber, in den Testikeln, überhaupt fast in allen inneren Organen nachzuweisen. Bei der anästhetischen Lepra erfüllen sie die Zellen des Zentralnervensystems, des Rückenmarks und Gehirns und sind auch an den veränderten Stellen der peripheren Nerven häufig zu finden. In Flecken der Haut, die frisch entstanden sind, vermißt man sie fast nie. Im Blut können sie, wie bereits erwähnt, hauptsächlich während der akuten Eruptionen, vielfach den Endothelien angelagert oder in weiße Blutzellen eingeschlossen, nachgewiesen werden. Fast konstant scheint das Vorkommen der Leprabazillen im Nasenschleim zu sein, sobald Geschwüre in der Nase vorhanden sind.

Die sämtlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen deuten auf die ätiologische Bedeutung der Bazillen bei Lepra tuberosa, maculoanaesthetica und mixta, die auch klinisch zusammengehören, hin. Es wäre wie *Jadassohn* sagt, „nach allen unseren Kenntnissen auf dem Gebiete der pathologischen Histologie der Infektionskrankheiten absurd, die Leprabazillen als Nosoparasiten aufzufassen". Auch die Schwierigkeit, die Bazillen bei manchen Leprösen, namentlich bei der makulo-anästhetischen Form, intra vitam aufzufinden, ändert nichts an ihrer alleinigen ätiologischen Bedeutung.

Schon vor fast 100 Jahren haben *Pfefferkorn* und *Lori* darauf hingewiesen, daß bei Leprösen häufig, bevor sich irgendwelche Veränderungen der äußeren Haut zeigen, prodromale Schleimhautaffektionen der Nase bestehen. Auch *Boeck* und *Danielsen,* die zuerst die pathologische Einheit der Nerven-, Knoten- und Eingeweidelepra zwar ohne die Grundlage der bakteriologischen Ära, aber doch überzeugend und auf annehmbare Weise gestützt, erkannten, fanden bei tuberöser wie

bei makulo-anästhetischer Lepra häufig Geschwüre in der Nase. Diese letzteren kommen in der Tat bei so vielen Fällen vor., daß *Jeanselme* und *Laurens, Sticker* u. a. behaupteten, die Lepra setze ihren Primäraffekt stets in die Nase. Von dort aus sollen die Leprabazillen in das Lymphgefäßsystem eindringen. Die eigenartige Ausbreitung der ersten Veränderungen im Gesicht bei manchen Leprösen und auch der Umstand, daß in weitaus der Mehrzahl aller Fälle sich die alleinigen Veränderungen an der Haut des Gesichts und an den Schleimhäuten der Mund- und Nasenhöhle finden, sprechen in der Tat sehr für diese Annahme.

Verschiedentlich ist behauptet worden, daß der Leprabazillus sich primär auch an anderen Körperstellen, z. B. im Digestionstraktus oder im tieferen Respirationstraktus, ansiedeln könne. Wissenschaftlich verwertbare Tatsachen für die Möglichkeit eines solchen Infektionsmodus liegen nicht vor. Von verschiedenen Forschern sind aber Beobachtungen mitgeteilt, nach denen man wohl die Haut bzw. deren Lymph- und Blutgefäße als erste Ansiedlungsstätte der Erreger auffassen könnte. So ist berichtet worden, bei barfuß gehenden Menschen beginne die Lepra häufig an den unteren Extremitäten *(Arning, Mantegazza)*, ferner seien Primäraffekte der Haut nach Verletzungen, Ekzemen usw. nicht selten. Auch durch die Schutzpockenimpfung, wenn sie von Arm zu Arm geschieht, könne die Lepra in die Hautlymphgefäße eingeimpft werden. Aber die Zahl der Fälle, in denen ein solcher Infektionsweg angenommen werden konnte, ist so verschwindend klein, daß die primäre Ansiedlung der Leprabazillen in der Haut zum mindesten zu den Ausnahmen gehört.

Die direkte Einimpfung in die Blutgefäße der Haut ohne Erzeugung eines Primäraffektes könnte durch blutsaugende Insekten geschehen. Eine größere Anzahl Forscher hat sich dem Studium dieser Frage zugewandt. Als Überträger der Lepra sind untersucht Moskitos, Fliegen, Wanzen, Flöhe und Milben. Die Möglichkeit, daß Insekten als Zwischenwirte für den Leprabazillus in Frage kommen, ist natürlich gegeben. Aber es läßt sich die Übertragung der Lepra von Kranken auf Gesunde auch ohne die Insekten erklären, wie weiter unten bei Schilderung der Epidemiologie noch besprochen wird. Folgende Tatsachen sprechen aber gegen die vorwiegende Bedeutung der Insekten als Lepraüberträger: Nach den sorgfältigen Untersuchungen von *Ehlers* kommen säurefeste Bazillen überhaupt bei stechenden Insekten nur selten vor. Sichere Leprabazillen sind in den Stechrüsseln der Insekten aber noch niemals gefunden worden, denn eine Identifizierung der säurefesten Bakterien, die bei Insekten gelegentlich vorkommen, mit Leprabazillen ist wegen der mangelnden Tierpathogenität und der Kulturschwierigkeiten bis jetzt nicht möglich. Gerade die Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, die Leprabazillen außerhalb des menschlichen Gewebes zur Vermehrung zu bringen, spricht gegen die Übertragung durch Insekten. Die relative Seltenheit, daß in gut geleiteten Leprosorien Ärzte, Pfleger oder Verwaltungspersonal leprös infiziert werden, ist ein weiteres Argument. Wenn sich also eine Lepraübertragung durch Insekten auch nicht völlig ausschließen läßt, so gehört die Annahme ihres Vorkommens doch bis jetzt in das Gebiet der Mutmaßungen.

Die Leprabazillen werden, wie schon erwähnt, in den pathologisch veränderten Geweben meistens in großen Mengen angetroffen (s. Taf. **57**, *Fig. 1—3*); doch ist das keineswegs immer der Fall. In den Knoten peripherer Nerven bei Lepra anaesthetica, in den veränderten inneren Organen und in den leprösen Verdickungen der Haut bei Lepra tuberosa findet man oft nur sehr spärliche Bazillen. Diese bazillenarmen Formen, die viel seltener sind als die bazillenreichen, werden auch als „tuberkuloide" bezeichnet und haben, worauf *Jadassohn* besonders hingewiesen hat, Analoga in gewissen tuberkulösen Krankheitsprodukten (Lupus) und in manchen Erscheinungen der sekundären und tertiären Syphilis. Was die Ursache für das Zustandekommen der bazillenreichen und bazillenarmen Formen der Lepra ist, darüber lassen sich bisher nur Vermutungen aufstellen. Sicher ist aber, daß fast alle bazillenarmen Produkte der späteren Krankheitsperioden bei ihrer Enstehung bazillenreich waren. Die Bazillen verschwinden erst mit dem Beginn der Heilung, wenn es zu ausgedehntem Gewebszerfall und nachfolgender Narbenbildung kommt. Bei der bazillenreichen tuberösen Form treten aber sowohl in der Haut als in den Schleimhäuten und Nerven die Gewebsreaktionen trotz der Anwesenheit zahlreicher Bazillen völlig zurück. Auf diesen Mangel an Gewebsreaktion, der ein Ausdruck des Fehlens einer Allgemeinreaktion des Körpers überhaupt ist, führt *Jadassohn* die langsame Entwicklung der Tubera zurück.

Allgemeine Pathologie.

Die **allgemeine Pathologie** der Lepra ist noch keineswegs in allen Einzelheiten genügend erforscht. Das Zustandekommen vieler Veränderungen ist zwar durch die Eigenschaften und die Ausbreitung des Erregers im erkrankten Körper ohneweiters zu erklären, ebensoviele Fragen sind aber noch ungelöst. Wie lange die Inkubationszeit der Lepra dauert, ist noch nicht bekannt. Es entzieht sich deshalb unserer Kenntnis, wo sich die Bazillen in einzelnen Fällen oft jahre- oder jahrzehntelang halten können, ohne sichtbare Krankheitserscheinungen auszulösen. Es ist möglich, daß ihre erste Entwicklung in den Lymphbahnen speziell des Gesichtes und der Nasenschleimhaut stattfindet. Wenn nun auch von dort gelegentlich eine Ausbreitung der Krankheit durch Kontinuität, z. B. entlang den Nervenbahnen, den Muskeln, Knorpeln usw. stattfinden kann oder die Bazillen auf dem Wege der regionären Lymphbahnen örtliche Erkrankungen hervorrufen, so spielt bei der Verbreitung des Infektionsstoffes sicher das Blut die größte Rolle. Nur so läßt es sich erklären, daß im Verlaufe der beiden Formen der Lepra unter Fiebererscheinungen zahlreiche, oft symmetrische Flecken und disseminierte Eruptionen auf der Haut des ganzen Körpers auftreten. Der Nachweis der Bazillen im Blute, namentlich während der fieberhaften Stadien, ist ein weiteres Beweismoment für diese Auffassung. Es finden derartige Nachschübe jedenfalls häufiger statt, als es sich in allen Fällen exakt verfolgen läßt. Die chronisch-entzündlichen Veränderungen, die sich an alle diese Eruptionen anschließen, beginnen fast stets in den Wandungen der kleinsten Gefäße. Es entstehen perivaskuläre Infiltrate als Folge der Ansiedlung der Leprabazillen an den Wänden der Gefäße. Diese Entzündungen weisen in der weiteren Entwicklung den Charakter der infektiösen Granulationsgeschwülste auf, zeigen aber bei Be-

ginn vielfach den Typus der akuten Entzündungen, wobei eine seröse Exsudation im Vordergrunde steht. Es hängt für den Verlauf der einzelnen örtlichen Erkrankungen, wie oben auseinandergesetzt ist, wesentlich von der Reaktionsfähigkeit des Körpers ab, ob die Wucherung der Bazillen oder die von ihnen gelieferten Gifte mehr oder weniger zu Rückbildungsvorgängen oder zu Neubildungen im Sinne der Granulationsgeschwülste führen. Die von den Bazillen gelieferten Giftstoffe beeinflussen das Allgemeinbefinden der Kranken wenig. Nur in zwei Richtungen äußern sie sich: einmal in Fieberbewegungen, die vorübergehend sind und mit der Aussaat der Bazillen durch den Blutstrom in Zusammenhang stehen, und zweitens in toxischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, als deren Folge wohl die Degenerationen im Rückenmark und an den peripheren Nerven aufzufassen sind. Es kommt durch sie zu den bekannten trophoneuritischen Veränderungen an den Knochen, die zu Nekrose, zu Atrophien und Abschnürungsprozessen führen können. Auch die Bildung von Erythemen, von Blasen und Geschwüren wird auf diese chronisch-toxischen Wirkungen und ihre Folgen und Erscheinungen im Nervensystem zurückgeführt. Die lokalen Wirkungen der Leprabazillen können eine Einschmelzung des Gewebes, namentlich bei der tuberösen Form, bedingen, wobei es zu Nekrose und ausgedehnter Erweichung kommt. Auch in den Nerven kommen solche offenbar durch Toxine der Bazillen verursachten Erweichungsherde vor. Wie bei allen chronischen Infektionskrankheiten können sich, sobald Gewebszerfall eingetreten ist, auch sekundär-infizierende Mikroorganismen ansiedeln, die dann den Krankheitsverlauf meist ungünstig beeinflussen.

Für die Epidemiologie und Prophylaxe ist die Frage von Wichtigkeit, wie die Leprabazillen aus dem Körper des Kranken in die Außenwelt gelangen. Eine Ausstreuung des Infektionsstoffes kann erst eintreten, wenn die leprösen Neubildungen der Haut und der Schleimhäute zerfallen und die Leprabazillen mit den Sekreten der dadurch entstandenen Geschwüre nach außen entleert werden. Im Urin und in den Fäzes sind nur sehr selten Leprabazillen nachweisbar, ebenso im Lungensputum. Dagegen pflegt der Nasenrachenschleim, wenn lepröse Veränderungen in der Nase (Geschwüre) vorhanden sind, große Mengen der Bazillen zu enthalten, die nun in der mannigfachsten Weise beim Sprechen, Husten, Niesen usw. verbreitet werden.

Es ist notwendig, kurz auf einige **pathologisch-anatomische Gesichtspunkte** hinzuweisen, die namentlich für differentialdiagnostische Untersuchungen wichtig sind. In den Lepromen der Haut finden sich ebensowenig wie in den inneren Organen oder den Nerven, wenn diese ergriffen sind, Riesenzellen oder Nekrose. Wo derartiges bei Leprösen vorkommt, dürfte Mischinfektion mit Tuberkelbazillen vorliegen. Die Lepraknoten sind reich an Blutgefäßen. Es kommt infolge der Invasion der Leprabazillen zu einer Vergrößerung der bereits vorhandenen Gewebszellen. Der Lepraknoten entsteht jedoch nicht nur durch die Vergrößerung der präformierten Zellen, sondern durch eine Wucherung von Zellen unter dem Einflusse der Bakterien. Sobald Lepra längere Zeit besteht, findet sich regelmäßig eine starke Vergrößerung der Leber und Milz. Auf dem Durchschnitt sieht man in diesen Organen weißliche Knötchen, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als Nester von

Leprazellen erweisen. In den Nieren fehlen stärkere Veränderungen fast nie, in vielen Fällen kommt es zu Schrumpfungen, die direkt den Tod herbeiführen können. An den Nerven entstehen da, wo die Leprabazillen sich ansiedeln, starke Verdickungen; es kommt zu einer Vermehrung der Bindegewebszellen und zur Bildung von Knoten, die bei der sehr häufigen Schrumpfung die Nervenfasern zur Atrophie bringen. Die Veränderungen an den Rückenmarkshinterhörnern werden sekundär auf diese Atrophie der Nervenfasern bezogen. Wie reichlich bei Aussätzigen nach mehrjähriger Dauer der Krankheit die Wucherung der Leprabazillen in den Nervenzellen des Gehirns und Rückenmarks sein kann, zeigt *Fig.* 5 der Taf. **57**. Schnitte aus fast allen Teilen des Zentralorgans des Nervensystems ergeben bei den an schwerer Lepra tuberosa verstorbenen Menschen gleiche oder ähnliche Bilder.

Mikrobiologische Diagnose.

In ausgesprochenen Fällen ist die **Diagnose**, mag es sich um die knotige, die gemischte oder die Nervenform der Lepra handeln, allein schon auf Grund der klinischen Erscheinungen leicht zu stellen. In allen zweifelhaften Fällen aber und bei beginnender Erkrankung ist die bakteriologische Untersuchung unentbehrlich. Die Leprabazillen pflegen, wie bereits mitgeteilt, bei der Mehrzahl der Leprafälle in allen durch sie pathologisch veränderten Geweben sehr reichlich vorhanden zu sein. Nur bei der anästhetischen und der tuberkuloiden tuberösen Form sind sie spärlich, namentlich wenn Tendenz zur Heilung besteht. Durch mikroskopische Ausstrichpräparate lassen sie sich im Gewebssaft der Knoten oder Flecken, ferner im Sekret aus den Geschwüren des Nasenseptums und im Nasenschleim (Taf. **57**, *Fig. 4*), meist in charakteristischer Anordnung in Haufen zusammenliegend, nachweisen. Man kann auch kleine Knoten aus der Haut herausschneiden und in Mikrotomschnitten auf Leprabazillen untersuchen. Namentlich die Exzision kleiner Stücke aus verdickten Nerven kann in Fällen, in denen die Differentialdiagnose zwischen Syringomyelie und mutilierender Lepra zu stellen ist, bei positivem Befunde schnell zum Ziele führen. *Uhlenhuth* und *Steffenhagen* hat sich beim Nachweis spärlicher Leprabazillen im Nasensekret und im Sputum, ebenso aber auch in Organen, Drüsen und Hautstücken das Antiforminverfahren sehr bewährt. Man verwendet hier 7·5—10proz. Lösungen und erzielt durch die Anreicherung noch positive Resultate, wo die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden versagen. Bei Lepraverdacht sollte man niemals, wenn Ausfallen der Augenbrauen, schmetterlingsflügelartige Exantheme in der Nasengegend oder kleine anästhetische Hautstellen beobachtet werden, die Untersuchung der Nase mittelst des Spiegels unterlassen *(Köbner)*. Das Auffinden von Geschwüren und die Entnahme von Sekret für die bakteriologische Untersuchung aus dem Grunde der Ulzerationen wird in diesen Fällen häufig eine einwandfreie Diagnose, die kaum auf anderem Wege zu erbringen ist, ermöglichen.

Für die Auffindung der Bazillen in Schnitten ist die Einbettung in Paraffin nicht zu empfehlen, sondern nur die Zelloidineinbettung, die auch eine bessere Protoplasmafärbung ergibt *(Unna)*. Für die Färbung ist es ratsam, die Schnitte 2—3 Stunden in konzentrierter Karbolfuchsinlösung zu lassen und nur mit 10proz. Salpetersäure vorsichtig zu entfärben, ohne Anwendung von Alkohol. Gute Bilder erhält man auch, wenn die Schnitte 20—50 Minuten in Karbolfuchsinlösung gefärbt, dann in Wasser abgespült und 1 Minute in 25proz. Alkohol, darauf 2 Minuten

in eine Lösung von 1 Teil Jod + 2 Teile Karbolsäure auf 100 Teile Wasser und zuletzt in Alkohol abgespült werden, bis sie lichtgrüne Färbung zeigen.

Für diagnostische Zwecke ist auch die Komplementbindungsreaktion herangezogen worden, und zwar unter Verwendung spezifischer und unspezifischer Antigene. Die spezifischen Antigene wurden nach verschiedenen Methoden (Extraktion mit Wasser, Äther. Alkohol etc.) aus Lepraknoten und Organen Lepröser hergestellt, die unspezifischen aus Luesmaterial, normalen Organen und Kulturen bzw. Produkten verschiedener Mikroorganismen. Das Serum von Leprösen gibt in einem großen Prozentsatz eine positive Komplementbindungsreaktion mit Antigenen aus normalen und syphilitischen Organen (*Wassermann*sche Reaktion), und zwar so häufig auch in Fällen, in denen keine Anzeichen für Lues vorliegen, daß man diese nichtspezifische Reaktion als charakteristisch für Lepra bezeichnen kann. Es ist noch unentschieden, ob hier dieselben mit Lipoiden reagierenden Substanzen, die bei Syphiliskranken die positive Reaktion bedingen, oder andere Stoffe den positiven Ausfall bedingen, weil wir bisher keine Methoden kennen, um die bei Lues und Lepra komplementbindenden Substanzen rein darzustellen. Daß es sich bei der Lepra um eine nichtspezifische Komplementbindung handelt, dafür sprechen auch Versuche, die mit Serum Lepröser und Tuberkulin als Antigen angestellt sind. Hier erfolgt häufig positive Komplementbindung, die das Serum Tuberkulöser mit Tuberkulin nicht gibt. Das Tuberkulin enthält allerdings Stoffe, die bei Leprösen auch nach subkutaner Injektion Reaktionen ähnlich wie bei Tuberkulösen auslösen. Sie sind zwar diagnostisch nicht zu verwerten, deuten aber auf nahe biologische Beziehungen beider Krankheiten und ihrer Erreger hin.

Epidemiologie.

Das **epidemiologische Verhalten** der Lepra läßt erkennen, daß diese Krankheit unter den heutigen hygienischen Verhältnissen nicht sehr ansteckend ist. Mit dem Gewebssaft zerfallender Geschwüre und dem Nasensekret werden von Leprösen vielfach enorme Mengen von Leprabazillen in die Außenwelt ausgestreut. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache muß man annehmen, daß die Lepra nur unter besonderen Bedingungen übertragen wird. Vor allem scheint ein enges Zusammenleben mit Kranken notwendig zu sein. Die Tröpfcheninfektion, durch die bei Tuberkulose, wie *Flügge* nachgewiesen hat, beim Husten, Niesen usw. die Krankheitserreger auf Gesunde übertragen werden, reicht bei Lepra allein zur Infektion offenbar nicht aus. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß die Leprabazillen pathogene Wirkungen nur dann entfalten, wenn sie bei großer Unsauberkeit in die Schleimhaut eingerieben werden bzw. in größeren Mengen auf defekte Teile der Haut oder Schleimhaut gelangen, die ihnen das Haften ermöglichen. Darauf ist es wohl auch zurückzuführen, daß Ärzte, Krankenwärter und Pflegerinnen so außerordentlich selten infiziert werden. Auch die geringe Verbreitungsfähigkeit des Aussatzes in allen Ländern, in denen die modernen hygienischen Einrichtungen mehr und mehr zum Gemeingut der Massen werden, wo Reinlichkeit und gute Wohnungsverhältnisse herrschen, ist auf diese Weise zu erklären. Fäzes und Urin können zwar unter Umständen auch Leprabazillen enthalten, spielen aber für die Verbreitung der Krankheit offenbar keine große Rolle.

Für alle epidemiologischen Betrachtungen muß die Lehre von der Kontagiosität der Lepra als die bestbegründete betrachtet werden.

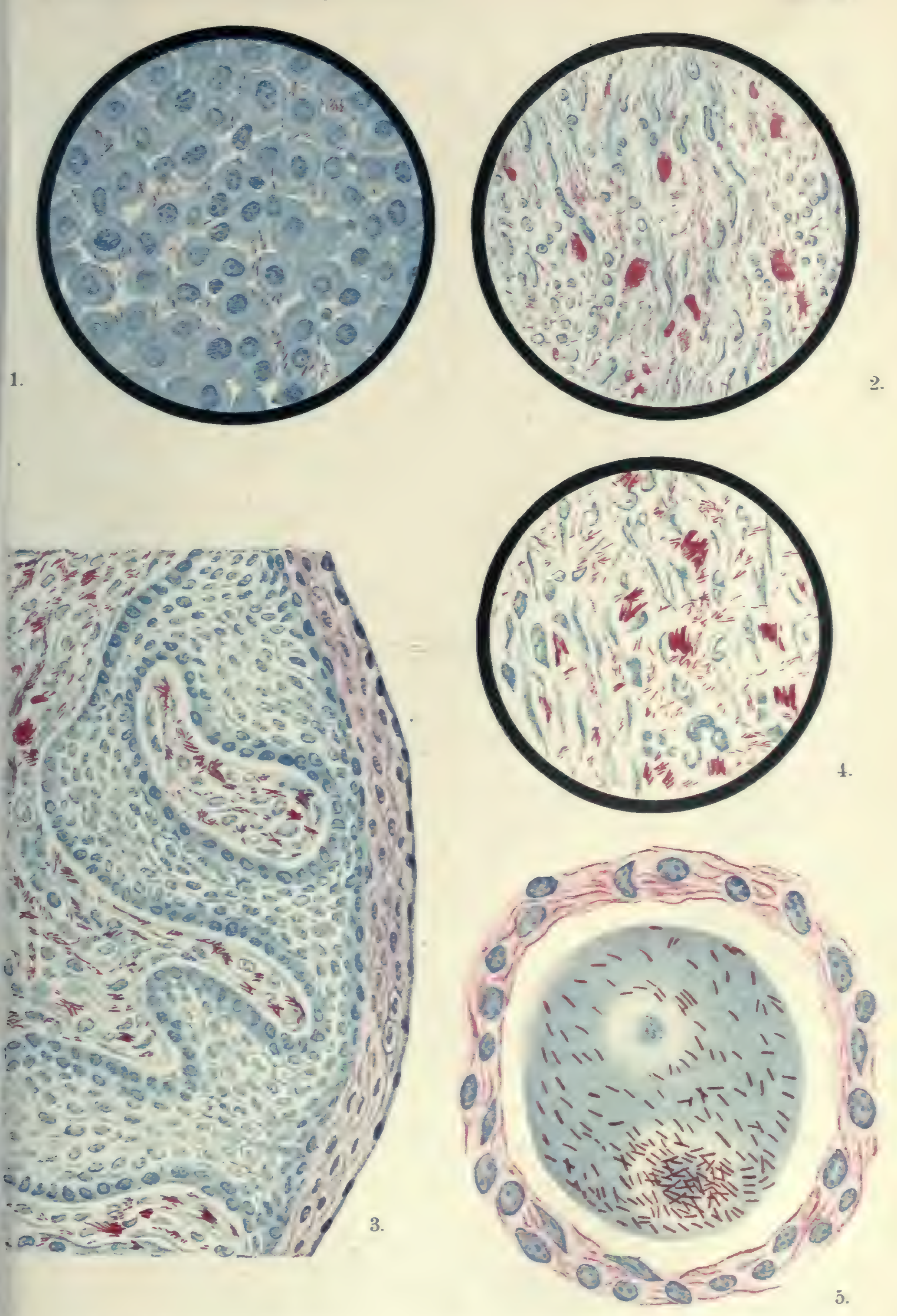
Von verschiedenen Autoren ist berichtet worden, daß von leprösen Eltern stammende Kinder bereits mit Lepra behaftet auf die Welt gekommen seien. Die Möglichkeit einer Infektion der Frucht im mütterlichen Organismus ist bei der außerordentlich großen Verbreitung der

Krankheitserreger im Körper Schwerkranker vielleicht nicht ganz von der Hand zu weisen, immerhin dürfte aber die **hereditäre Lepra** zu den größten Seltenheiten gehören. Die Kinder lepröser Eltern sind im Momente der Geburt fast immer frei von Lepra und werden erst im extrauterinen Leben infiziert. Das wird durch zahlreiche Fälle bewiesen, in denen Kinder hochgradig lepröser Eltern von Lepra verschont blieben, wenn sie kurz nach der Geburt von ihnen getrennt wurden.

Die Vererbungstheorie, die früher bei der Tuberkulose und Lepra in so ausgedehntem Maße zur Erklärung der Tatsache herangezogen wurde, daß beide Krankheiten häufig in bestimmten Familien bei verschiedenen Generationen beobachtet werden, hat in neuerer Zeit fast alle Anhänger verloren. Die neueren Studien über die Vererbung haben mehr Klarheit nicht nur in das biologische Problem, sondern auch in die Benennung gebracht. Nach der biologischen Auffassung kann das Wort „Vererbung“ überhaupt nur für die Übertragung von Eigenschaften oder Stoffen des Keimplasmas von Mutter oder Vater auf das Kind gebraucht werden. Ein Infektionsstoff als etwas Körperfremdes, dem Keimplasma Heterogenes, nur Anhaftendes oder Beigemischtes kann nicht vererbt, sondern nur übertragen werden, und zwar plazentar oder germinativ.

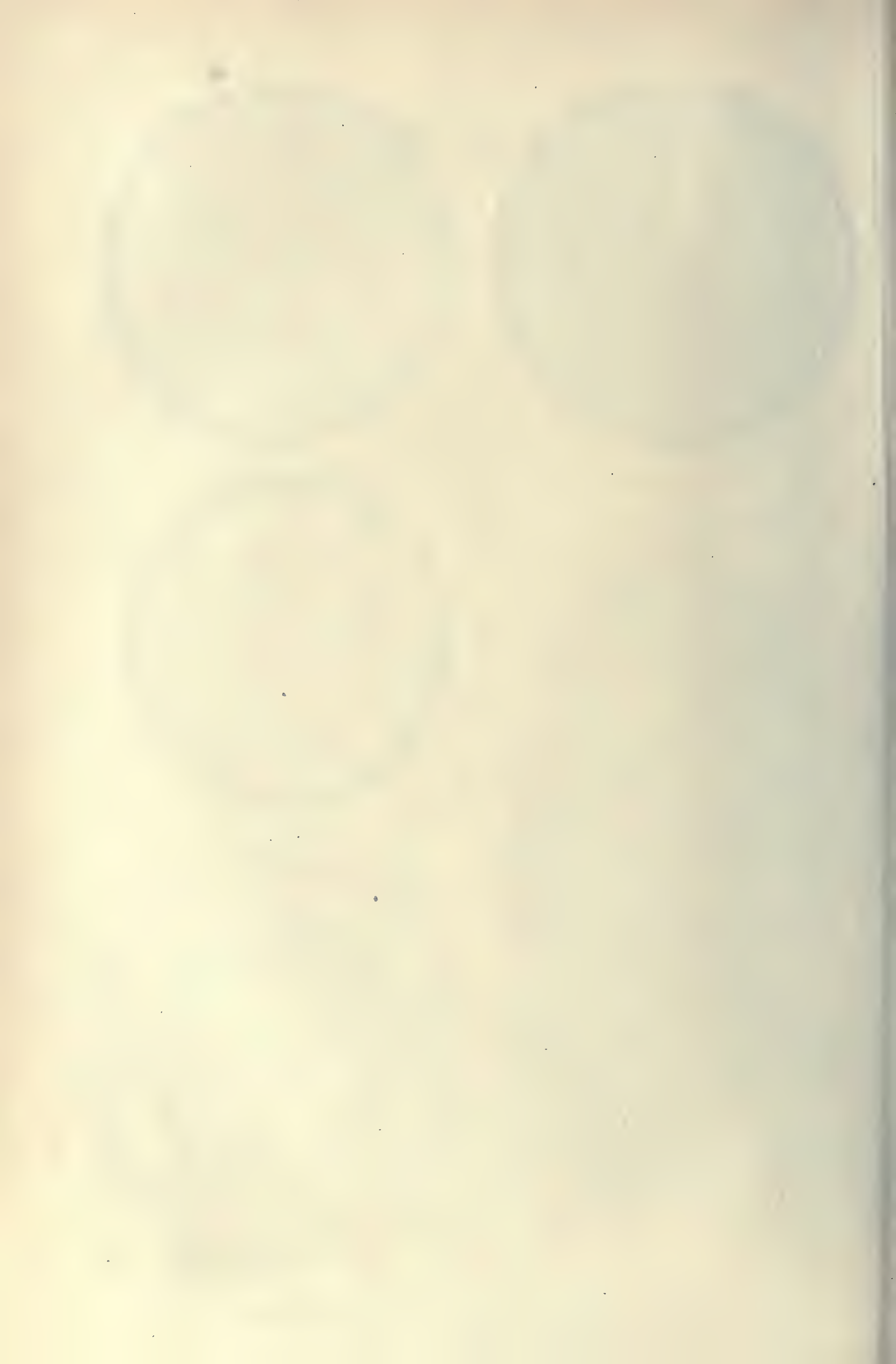
Für die Vererbung einer allgemeinen oder spezifischen Disposition für Lepra liegen bis jetzt keine Anhaltspunkte vor. Es gilt hier im allgemeinen das Gleiche, was über die Vererbung der Disposition zu Tuberkulose (S. 746) gesagt wurde. Selbst wenn es eine solche Disposition gäbe, könnte sie nur da von Bedeutung sein, wo der Leprabazillus vorhanden ist. Nicht zum wenigsten haben die mit der Prophylaxe erzielten Erfolge für die Anschauung, daß die Lepra im postuterinen Leben durch Ansteckung erworben wird, Beweise geliefert. Diese fußt aber auf den Beobachtungen, daß die Krankheit von dem Kranken auf den Gesunden durch Kontakt übertragen wird. Einwandfreie Beweise für die Ansteckungsfähigkeit des Aussatzes liefern die Erkrankungen bei Missionären, Ansiedlern, Forschern und Reisenden, die in leprafreien Ländern von gesunden Eltern geboren waren und von der Krankheit befallen wurden, nachdem sie einige Zeit unter Leprösen gelebt hatten. Mehrfach konnte der direkte Nachweis einer Kontaktinfektion erbracht werden, z. B. bei Personen, die sich bei näherem Umgang mit den in leprafreie Länder eingewanderten Leprösen infizierten, oder bei Ärzten und Wärtern in Leprosorien, die im Anschluß an Verletzungen bei Operationen und Obduktionen erkrankten.

Die Gegner der Kontagiositätslehre berufen sich besonders auf die Erfahrung, daß es bei Gesunden, die unter ungünstigen Bedingungen mit Leprösen zusammenleben, z. B. Ehegatten, von denen einer leprös ist, trotz intimsten Umganges sehr oft nicht zu einer Infektion kommt. Solche Fälle sind kein Beweis gegen die Kontagiosität, sondern nur ein Argument für die Annahme, daß das Haften der Infektion jedesmal von besonderen, uns noch unbekannten Momenten und Bedingungen abhängig sein muß. In diesem Sinne sprechen auch die mit Lepramaterial ausgeführten Inokulationsversuche an Menschen, die nur zum Teil positiv, zum Teil aber auch negativ ausfielen. „Auch die Menschenversuche,“ sagt *Jadassohn*, „ergeben also nichts Definitives. Aber selbst wenn sie alle absolut negativ ausgefallen wären, würde das die unzähligen Tatsachen, welche für die Kontagiosität der Lepra sprechen, nicht aus der Welt schaffen können. Wir müssen auch dann noch annehmen, daß es eben bisher noch nicht gelungen ist, selbst im Menschenexperiment die natürlichen Infektionsbedingungen nachzuahmen. Ort und Art der Inokulation können andere sein, als die von den Experimentatoren gewählten, ja man könnte auch annehmen, daß nur oft wiederholte Einzelinokulationen schließlich zum Haften der Krankheit führen.“



1. Schnitt durch die Leber eines Leprösen. — 2. Schnitt durch Lepraknoten der Haut. — 3. Schnitt durch eine leprös veränderte Zunge. — 4. Leprabazillen im Nasensekret. — 5. Spinalganglienzelle mit Leprabazillen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Be-
kämpfung.

Der Schwerpunkt der **Bekämpfung** der Krankheit liegt in der Absonderung der Leprösen. Als Grundlage des prophylaktischen Systems gilt der Satz: „Omnis lepra ex lepra.“ Die Krankheit wird nur durch den infizierten Menschen, und zwar meist direkt vom Aussätzigen auf den Gesunden übertragen. Die Lepra ist keine Tierkrankheit, und es gibt bis jetzt auch keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß sich die Leprabazillen außerhalb des menschlichen Körpers saprophytisch vermehren. Es ist ja allerdings denkbar, daß auch der Leprabazillus sich an infizierten Gegenständen ebenso lange hält wie der Tuberkelbazillus, aber die epidemiologischen Erfahrungen zeigen, daß die Ansteckungsfähigkeit der Lepra, wenn nur den gewöhnlichsten Regeln der Reinlichkeit und Hygiene Rechnung getragen wird, unvergleichlich viel geringer ist, als die der Tuberkulose. Alles spricht dafür, daß ein inniger Kontakt die wesentlichste Vorbedingung für die Übertragung der Lepra ist, und daß die bei der Tuberkulose gefürchtete Tröpfcheninfektion durch versprühtes Sputum, Nasensekret usw. beim Aussatz weniger gefährlich ist. Für die Prophylaxe spielt die Frage nach der Eintrittspforte des Infektionsstoffes nur eine untergeordnete Rolle. Daß Insekten, z. B. Flöhe, Wanzen, Krätzmilben, die Krankheit übertragen können, ist theoretisch wohl denkbar, bisher aber noch nicht bewiesen.

Wie die Erfahrungen in Norwegen gezeigt haben, ist es keineswegs notwendig, daß alle Leprösen in Aussatzhäusern untergebracht werden. Wenn nur gewisse Bedingungen, die durch die Aufsichtsbehörden von Zeit zur Zeit geprüft werden müssen, erfüllt sind, kann man die Kranken in ihren Familien lassen, ohne eine Infektion der letzteren befürchten zu müssen. In Norwegen werden die Aussätzigen, wenn sie es wünschen, nicht in Leprosorien gebracht, wenn sie den Nachweis erbringen können, daß sie in einem besonderen Zimmer wohnen und schlafen, daß die von ihnen benutzten Eß- und Trinkgeschirre getrennt von dem übrigen Geschirr des Haushaltes gereinigt werden und daß ihre Wäsche für sich gewaschen und desinfiziert, alle Verbandstoffe aber verbrannt werden. Bei allen vorgeschrittenen Fällen wird im Interesse der Kranken die Überführung in ein Leprosorium notwendig sein. Welche Erfolge mit der eben geschilderten, seit Mitte des vorigen Jahrhunderts durchgeführten Prophylaxe in Norwegen erzielt sind, zeigt sehr deutlich die nachstehend wiedergegebene Tabelle:

Jahr	Zahl der Leprösen		Gesamtzahl	Neue Fälle
	in Anstalten	außerhalb der Anstalten		
1856	235	2598	2833	238
1860	539	2218	2757	219
1865	772	1910	2682	201
1870	764	1762	2526	187
1875	623	1499	2122	134
1880	617	1178	1795	72
1885	522	855	1377	71
1886	522	748	1270	48
1887	514	704	1218	47
1888	524	631	1156	27
1889	530	551	1081	27
1890	507	447	954	10

In Deutschland fällt der Aussatz unter die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes. Es ist die Meldepflicht für ihn eingeführt, und es sind gesetzliche Handhaben gegeben, die Aussätzigen zu isolieren. Sie müssen (nach *Kirchner*) ein besonderes Schlafzimmer und ein besonderes Bett haben und auch in Räumen wohnen, die nicht von anderen, als den zum Umgange mit ihnen zugelassenen

Personen (Angehörigen, Pflegern) benutzt werden. Die ihnen zur Verfügung stehenden Gebrauchsgegenstände dürfen nur von ihnen benutzt werden und müssen kenntlich gemacht sein. Der Besuch von öffentlichen Badeanstalten, Barbier- und Friseurgeschäften, Schulen und dgl. ist Leprakranken und -verdächtigen untersagt. Leprösen, die deutliche Zeichen des Leidens aufweisen oder in ihren Absonderungen Leprabazillen ausscheiden, ist der Besuch von Theatern, Wirtschaften und dgl. sowie die Benutzung der dem öffentlichen Verkehr dienenden Fuhrwerke untersagt. Für ihre Beförderung auf der Eisenbahn gelten besondere einschränkende Bestimmungen. Aussätzige, die bei der Art ihrer Krankheitserscheinungen nach dem Gutachten des beamteten Arztes hinsichtlich der Weiterverbreitung der Krankheitserreger besonders gefährlich sind, ist jeder Verkehr an öffentlichen Orten (Straßen usw.) zu untersagen. Lepröse dürfen keine Beschäftigung ausüben, bei der sie mit nicht aussätzigen Personen in unmittelbare Berührung kommen, z. B. Wartung von Kindern, Bedienung anderer Personen usw.

Kranke oder krankeitsverdächtige Personen, die in ihrer Behausung abgesondert sind, werden allmonatlich einmal unangemeldet vom beamteten Arzt besucht. Erweist sich ihre Absonderung als nicht ausreichend, so werden sie in ein Lepraheim überführt. Kinder können leprösen Eltern genommen und anderweitig untergebracht werden, wenn sich dies als notwendig erweist.

Personen, die mit Leprösen in Wohnungsgemeinschaft leben oder gelebt haben (Ansteckungsverdächtige), sind 5 Jahre lang, gerechnet vom Tage der letzten Ansteckungsgelegenheit, einer Beobachtung zu unterwerfen. In Preußen werden sie halbjährig mindestens einmal genau untersucht, damit sie beim Auftreten lepröser Krankheitserscheinungen sofort isoliert werden können. Die Pfleger der Leprakranken sind zur Befolgung der Desinfektionsvorschriften anzuhalten. Jugendliche Personen aus einem Haushalt, in dem sich ein Aussätziger befindet, werden vom Schulbesuch ferngehalten, aber anderweitig unterrichtet. Die Bett- und Leibwäsche, Badewanne, Eß- und Trinkgeschirre und sonstige Gebrauchsgegenstände der Kranken und Krankheitsverdächtigen werden regelmäßig desinfiziert, ebenso erforderlichenfalls die ganze Wohnung. Anscheinend geheilte Lepröse werden noch dauernd als krankheitsverdächtig angesehen und überwacht.

Therapie.

Ein Mittel, den Aussatz sicher zu heilen, besitzen wir noch nicht. Auf dem Wege der Serumtherapie hier Erfolge zu erzielen, dürfte ebenso schwierig sein, wie der Versuch der Behandlung mit Präparaten, die dem Tuberkulin nachgebildet sind; denn wir können die Leprabazillen nicht außerhalb des Tierkörpers züchten und sie deshalb nicht in solchen Mengen rein gewinnen, wie sie für Immunisierungsversuche notwendig wären. Das Tuberkulin ruft bei subkutaner Injektion in etwas größeren Dosen als solchen, in denen es auf Tuberkulose wirkt, auch bei Leprösen lokale und allgemeine Reaktionserscheinungen hervor. Die therapeutische Wirkung langdauernder Tuberkulinkuren ist aber trotz vieler Reaktionen und lokaler Besserung oder Erweichung der Knoten nur gering.

Oft bringen bei Leprakranken die Jodpräparate, die viel angewandt werden, eine erhebliche Besserung der Erscheinungen und führen durch Begünstigung der Resorption aus den Knoten zu Allgemeinreaktionen. *Unna* empfiehlt die Entfernung aller Knoten durch Ätzung mit Karbolsäure, Pasta caustica oder Pyrogallol. An der Südsee, in Japan und China wird zur Erweichung der Lepraknoten Chaulmoograöl (Oleum Gynocardiae) benutzt, das innerlich, rektal oder subkutan gegeben wird. Aus verschiedenen Ländern (Ägypten, Rumänien, Spanien, Südamerika, Indien, Norwegen, Estland usw.) liegen günstige Berichte über die

Wirkung des Äthylesters des Chaulmoograöls vor, der nach den Angaben von *Engel-Bey* von *F. Hofmann* in den Elberfelder Farbwerken unter dem Namen „Antileprol" hergestellt wird. Auch Injektionen von Nastin, dem kristallisierbaren Fettkörper der Streptothrix leproides, haben oft deutliche therapeutische Erfolge, ebenso auch aus anderen säurefesten Bakterien hergestellte Extrakte. z. B. das Leprolin von *Rost*. Das letztgenannte Mittel ruft, wenn es in die Knoten injiziert wird, in vielen Fällen ausgesprochene Reaktionen im leprösen Gewebe hervor, führt aber keineswegs eine Heilung des Leidens herbei. Ein in engerem Sinne spezifisches Heilmittel für Lepra ist das Leprolin und Nastin ebensowenig wie das Chaulmoograöl oder das Jodkalium.

Es lag nahe, die auch gegenüber manchen Bakterienarten (z. B. dem Milzbrand- und dem Rotlaufbazillus) wirkenden Arsenobenzole, namentlich das Salvarsan, bei Lepra therapeutisch zu versuchen. Aber die an Leprösen angestellten Heilversuche mit Salvarsan sind durchaus negativ verlaufen.

Literatur.

Hansen, Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 1. Aufl., Bd. 2, 1903.

Babes, Lepra. Ebenda. Nachtragsband 1, 1907.

Jadassohn, Lepra. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 5. Jena, G. Fischer, 1913.

Münch, Zaraath der hebräischen Bibel. Hamburg und Leipzig 1893. — Der Aussatz in Ägypten. Dermatolog. Zeitschr., Bd. 1, 1893.

Hansen, *Virchows* Archiv, Bd. 71, 1880.

Boeck und *Danielsen*, Traité de Spédalskhedea. Paris, Baillière, 1848.

A. Neisser, Breslauer ärztl. Zeitschr., 1879; Verhandlungen der Berliner Internat. Leprakonferenz, 1897, Bd. 1; *Virchows* Archiv, Bd. 103.

Unna, Monatshefte f. Dermatol., 1885. — Med. Klinik, 1909 und 1911.

Baumgarten, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 1.

Damsch, *Virchows* Archiv, 1892.

R. Koch, Bericht über Lepra in Ostpreußen. Klin. Jahrb., Bd. 6, 1898.

Sticker und *Dieudonné*, Verhandlungen der Internat. Leprakonferenz, 1897.

Kolle, Untersuchungen über Lepra in Südafrika. Deutsche med. Wochenschr., 1899.

Köbner, Verhandlungen des II. Internat. Dermatologenkongresses 1892.

Sticker, Münchener med. Wochenschr., 1897.

Musehold, Lepra in Leber und Milz. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 14, 1898.

Hutchinson, Verhandlungen des Internat. med. Kongresses Berlin 1890.

Uhlenhuth und *Westphal*, Histologische und bakteriologische Untersuchungen über einen Fall von Lepra tuberoso-anaesthetica mit besonderer Berücksichtigung des Nervensystems. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.

Kirchner und *Kübler*, Die Lepra in Rußland. Klin. Jahrb., Bd. 6, 1898.

Carasquilla, Verhandlungen der Internat. Leprakonferenz Berlin 1897.

van Dorssen, Die Lepra in Ostindien während des 17. und 18. Jahrhunderts. Ins Deutsche übersetzt. Berlin 1901.

Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche. Jena. G. Fischer, 1907. — Die in Deutschland und den deutschen Schutzgebieten seit 1897 ergriffenen Schutzmaßregeln gegen die Lepra. Klin. Jahrb., Bd. 22, 1909.

Jeanselme und *Laurens*, Semaine médicale, 1897.

Bergengrün, Lepra tuberosa der oberen Luftwege. Klin. Jahrb., Bd. 19, 1908.

„Lepra, Bibliotheca internationalis", enthält umfassende Literaturverzeichnisse neuerer Autoren.

Kyrle, Beitrag zur Frage der Lepraüberimpfung auf Affen. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 19, 1916.

43. VORLESUNG.

Allgemeines über Spirochäten und Spirochätenkrankheiten.

Als Spirochätenkrankheiten oder Spirochätosen bezeichnet man Infektionen, deren Erreger zur Klasse der Spirochäten gehören. Der vielfach synonym gebrauchte Name „Spirillosen" ist unangebracht, weil er zu der Annahme verleiten könnte, daß die Erreger dieser Krankheiten zu den als Bakterienart bekannten Spirillen (s. S. 23) in Beziehung stünden. Die letztgenannten Mikroorganismen haben mit den Spirochäten nichts zu tun.

Die erste Spirochäte, welche genauer beschrieben wurde, war die im Jahre 1838 von *Ehrenberg* aufgefundene Spirochaeta plicatilis. Später hat man zahlreiche neue, darunter auch pathogene und bei Menschen oder Tieren schmarotzende Spirochätenarten gefunden. So wissen wir, daß das Rückfallfieber des Menschen durch die 1868 von *Obermeier* gefundene Spirochaeta Obermeieri hervorgerufen wird, und daß die im Jahre 1905 von *Schaudinn* entdeckte Spirochaeta pallida der Erreger der Syphilis, die Spirochaeta pertenuis der der Framboesie, die Spirochaeta icterogenes der Erreger der *Weil*schen Krankheit ist. In neuester Zeit hat *Noguchi* bei Gelbfieber eine Spirochäte als ursächliches Moment nachgewiesen. Bei Gänsen kommt eine Seuche vor, deren Erreger eine besondere Spirochätenart, die Spirochaeta anserina, ist; ebenso gibt es bei Hühnern eine durch die Spirochaeta gallinarum hervorgerufene Spirochätose. Auch bei Rindern, Pferden, Schafen sind pathogene Spirochäten im Blute gefunden worden.

Einteilung der Spirochäten.

Da nach Ansicht mancher Forscher unter dem Begriff „Spirochäten" als Bezeichnung eines Genus ganz verschiedenartige Mikroorganismen zusammengefaßt sind, suchte man durch Aufstellung einer ganzen Anzahl von Gattungen bzw. Klassen den morphologischen und biologischen Unterschieden gerecht zu werden. Auf diese Weise sind die Bezeichnungen Treponema, Leptospira, Spirosoma, Spirochaeta entstanden, die wir aber aus den weiter unten zu nennenden Gründen lediglich als synonyme Bezeichnungen für das Genus Spirochaeta betrachten. Wenn es auch für einige als Spirochäten aufgefaßte Mikroben noch zweifelhaft ist, ob sie diesem Genus zuzurechnen sind, so ist doch für die als Krankheitserreger in Frage kommenden und auch für

die meisten saprophytischen Arten sicher, daß sie trotz gewisser morphologischer und biologischer Unterschiede dem Genus Spirochaeta zugehören.

Es ist bei dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse nicht möglich, die Spirochäten in naturwissenschaftlich begründete Klassen einzuteilen. Für medizinische Zwecke sondert man sie am zweckmäßigsten einstweilen nach ihren biologischen Eigenschaften und berücksichtigt bei dieser Gruppeneinteilung besonders, ob sie lediglich Saprophyten oder Erreger von Krankheiten sind und ob sie in letzterem Falle wesentlich als Blut- oder als Gewebsschmarotzer eine Rolle spielen.

Als Schmarotzer des Darmes und des Verdauungstraktes bei verschiedenen Tierarten gehören zusammen die Spir. balbiani (Austerndarm), Spir. anodontae (Anodonta-Darm), Spir. Eberthi (Hühner, Enten, Gänse). Spir. dysenteriae (Darm des Menschen), Spir. dentium, buccalis (Mundhöhle des Menschen). Eine zweite Gruppe bilden die saprophytischen Spirochäten: Spir. plicatilis (Sumpfwasser) und Spir. gigantea (Brackwasser). Eine dritte Gruppe würde die eigentlichen Blutparasiten umfassen: Spir. Obermeieri (Menschen), Spir. anserina (Gänse), Spir. gallinarum (Hühner), Spir. Theileri (Rinder), die vierte endlich die Gewebsparasiten: Spir. pallida (syphilitische Krankheitsprodukte des Menschen), Spir. pertenuis (Framboesie), Spir. icterogenes (*Weil*sche Krankheit), Spir. icteroides (Gelbfieber).

Während sich die pathogenen Spirochäten, abgesehen von künstlich hergestellten Kulturen, außerhalb des Tier- und Menschenkörpers nicht vermehren, können sich die saprophytischen Arten auch im menschlichen Körper, allerdings nur auf der Oberfläche von Schleimhäuten oder in totem Gewebe, vermehren. So werden in zersetzten Massen, z. B. im Inhalt kariöser Zähne, in Tonsillarpfröpfen, in zerfallenen Karzinomen, in stagnierenden Sekreten und Exkreten, z. B. im Präputialsekret, konstant mehr oder minder zahlreiche Spirochäten gefunden. Auch im Speichel der normalen Mundhöhle und im Darmschleim kommen regelmäßig Spirochäten vor, denen eine pathogene Bedeutung nicht beigemessen werden kann.

Morphologie.

Bei dem Studium der Morphologie der Spirochäten ist ein wichtiger Gesichtspunkt zu berücksichtigen, den *Margarete Zuelzer* auf Grund ihrer umfangreichen und sehr genauen Studien an sicher parasitischen und freilebenden Spirochäten betont: Das Medium, in dem sich die Spirochäten befinden, hat einen sehr erheblichen Einfluß auf die Form und Größe dieser Mikroben. Deshalb ist die künstliche Kultur, namentlich in den von *Ungermann* eingeführten flüssigen Nährböden, wichtig, da es so bei derselben Art möglich ist, die morphologischen Eigenschaften unter künstlichen und natürlichen Verhältnissen miteinander zu vergleichen. Rekurrensspirochäten zeigen z. B. in der Maus große, lockere Windungen, die sich bei den Bewegungen verändern, während sie in flüssigen Serumkulturen enge, auch bei Bewegungen regelmäßig erhaltene Windungen aufweisen. Ein weiteres Beispiel für den Einfluß des Mediums bietet die Spirochaeta icterogenes. Sie hat in der Maus eine Durchschnittslänge von 6—8 μ, im Meerschweinchen und in flüssigen Kaninchenserumkulturen aber ist sie 12—15 μ, in Eselserum 120—150 μ lang. Das Medium, in dem sich die Spirochäten

befinden, hat aber, wie *M. Zuelzer* nachwies, auch einen Einfluß auf die Teilungsintensität und den Modus der Querteilung. Die Spirochaeta pallida zeigt z. B. in Kulturen Zwei-, Drei- und Vierteilungen, während im Tierkörper nur Zweiteilungen beobachtet werden. Das gleiche gilt für die Spirochaeta icteroides, die Spirochaeta gallinarum und die Spirochaeta recurrentis. Die Spirochaeta Duttoni zeigt im Tierkörper 8—12 Windungen, in Kulturen aber je nach der Teilungsintensität und der Konzentration des Nährmediums 4—120 Windungen.

In Rücksicht auf diese durch das Medium bedingten Unterschiede, die bei einer und derselben Spirochätenart festgestellt werden, kann die Verschiedenheit der Formgestaltung (Anzahl der Windungen) und der Teilungsintensität nicht mehr als Abgrenzungskennzeichen für einzelne Gattungen, Unterarten und Spielarten des Genus Spirochaeta gelten. Es gibt fließende Übergänge in dem morphologischen Verhalten der Spirochäten, die durch Mutation und Adaptation bzw. Modulation infolge äußerer Einflüsse bedingt werden. Das gilt nicht nur für die pathogenen oder parasitischen Arten, sondern auch für die freilebenden Typen. Die Differenzierung der Spirochäten kann aber vielfach, wo die morphologischen Merkmale versagen, durch biologische Kennzeichen, spezifische Pathogenität, spezifische Wirkungen auf die Gewebe, Serumreaktionen oder das Verhalten gegenüber chemotherapeutischen Mitteln durchgeführt werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen und Kenntnissen ist das biologische Verhalten der Spirochäten in dieser Beziehung ein konstantes Merkmal, mindestens nach der positiven Seite hin.

Trotzdem bleibt zur Abgrenzung vieler Arten aber das morphologische Verhalten wichtig, so namentlich zur Entscheidung der Frage, ob ein Mikrobe überhaupt den Spirochäten zuzuzählen ist. Für die Zugehörigkeit eines Organismus zu dem Genus Spirochaeta müssen nach *M. Zuelzer* neben der starken aktiven Flexibilität in lebendem Zustande wesentliche morphologische Kennzeichen, wie sie in besonders typischer Weise die große, freilebende Spirochaeta plicatilis aufweist, gefordert werden. Allerdings ist bei vielen kleinen und kleinsten Spirochätenarten der Nachweis dieser Kennzeichen, z. B. der Achsenfäden, nicht regelmäßig allen Autoren gelungen; es liegt das wohl an der Unvollkommenheit unserer bisherigen Untersuchungsmethoden. Aber wir sind nicht auf das Fehlen oder Vorhandensein eines einzelnen Kennzeichens angewiesen, zumal die Technik des Untersuchers hier eine große Rolle spielt *(M. Zuelzer)* und die Methodik oft noch nicht zur Differenzierung feinster Gebilde, z. B. der Achsenfäden, genügend fein ausgestaltet ist. Die Abgrenzung von Gattungen wie Treponema, Spirosoma, Leptospira ist daher biologisch nicht genügend begründet. Es genügt für alle hier in Frage kommenden Mikroben der Genusname „Spirochaeta".

Die Spirochaeta plicatilis — als Typ dieses Genus — hat ein spiralig nach Art von Schraubengängen um eine ideale Längsachse gewundenes Plasma, das von einem fast geradlinig gestreckten, elastischen, die Stabilität des Organismus bedingenden Organell, dem Achsenfaden durchzogen ist. Sie besitzt eine starke aktive Flexibilität, bei der wie bei allen Bewegungen, auch wenn sie zu Ortsveränderungen führen, die primären oder Elementarspiralen als solche erhalten bleiben. Die

Höhe der Spiralwindungen, d. h. der Schraubengänge, kann dabei wechseln. Der Querschnitt der Spirochäte, an der keine morphologisch differenzierte Membran nachzuweisen ist, ist kreisrund. Die Vermehrung erfolgt ausschließlich durch Querteilungen, sei es in Form von Zwei- oder Vierteilungen. Längsteilungen kommen nicht vor.

Nur bei manchen Arten, z. B. bei den Muschelspirochäten (Cristispiren) ist eine Trennung des Leibes in Hülle (Membran) und Protoplasma sicher festgestellt und dadurch die Zugehörigkeit dieser Mikroorganismen zum Genus Spirochaeta zweifelhaft. Bei allen anderen, namentlich den kleineren Spirochätenarten, ist das Vorkommen einer eigentlichen, scharf von dem Protoplasma abgegrenzten und von ihm in Struktur und chemischem Verhalten verschiedenen Membran noch fraglich. *v. Prowazek, Neufeld, Levaditi* und *Rosenbaum* fanden bei systematischen Untersuchungen, daß sich diese kleineren Spirochäten, zu denen die pathogenen gehören, gegenüber gallensauren Salzen und hämolytischen Substanzen (Cobralysin, Cobralecithid usw.) ebenso wie Blutzellen und Protozoen verhalten, d. h. gelöst werden; sie unterscheiden sich hierdurch also von den Bakterien und den Cristispiren.

Früher glaubte man, namentlich auf Grund der Studien an Cristispiren, daß alle Spirochäten mit einer undulierenden Membran versehen seien. Heute sind aber die meisten Forscher der Ansicht, daß undulierende Membranen vielfach nur durch optische Erscheinungen vorgetäuscht werden, aber noch nicht einwandfrei bei den Spirochäten nachgewiesen sind, vielleicht abgesehen von den überhaupt eine Sonderstellung einnehmenden Cristispiren. Immerhin bedarf die Frage noch weiterer Studien und ist noch nicht endgültig abgeschlossen.

Das gleiche gilt für die Endgeißeln, die im Gegensatz zu den morphologisch scharf differenzierten, vom Zelleib abgegrenzten Bakteriengeißeln allmählich in den Körper übergehen und auch dieselbe Art der Windungen wie diese zeigen *(Sobernheim)*. Namentlich ist die Geißelnatur der peritrichen Fortsätze nicht anerkannt, die manche Autoren bei einigen Spirochäten (z. B. *Zettnow* bei der Spirochäte der Recurrens africana, *Borrel* bei Gänsespirochäten) annehmen, denn es entstehen geißelähnliche Gebilde in peritricher Anordnung auch bei Mazeration von Spirochäten in Natronlauge, destilliertem Wasser usw. Die endständigen Geißeln sind nach *M. Zuelzer* vielmehr bei der Querteilung ausgezogene Protoplasmateile ohne eigentliche lokomotorische Funktionen. Deshalb kann auch die sogenannte Mäusespirochäte, bei der endständige lokomotorisch wirkende Geißelbündel vorkommen, den echten Spirochäten nicht zugezählt werden.

Für das Vorkommen von Geschlechts- und Dauerformen spricht vielleicht der Umstand, daß sich in infektiösen Zwischenwirten die von diesen mit dem Blute aufgenommenen Spirochäten zeitweise nicht nachweisen lassen, ebenso der Übergang der Spirochäten durch Vermittlung der Eier auf die junge Zeckengeneration bei Rekurrensspirochäten. Aber bisher sind solche Entwicklungsformen der Spirochäten nicht nachgewiesen.

Beweglichkeit.

Die komplizierten Bewegungen, die von den Spirochäten ausgeführt werden, lassen sich in drei Formen auflösen: 1. Beuge- oder Flexionsbewegung, 2. Rotationsbewegung um die Längsachse, 3. Orts-

bewegung nach beiden Richtungen der Längsachse (Vor- und Rückwärtsbewegung). Die Beugebewegung ist die am meisten in die Augen fallende Bewegungsform und kann zu mehrfachen Knickungen des Leibes führen. Die Rotationsbewegungen sind meistens mit einer Vor- oder Rückwärtsbewegung verbunden. Die Ortsveränderung ist bei manchen Spirochätenarten sehr gering, bei anderen so groß, daß in kurzer Zeit ganze Gesichtsfelder durchquert werden.

Kultur.

Die Züchtung der Spirochäten, die zuerst *Mühlens* bei der Spirochaeta dentium glückte und später auch bei verschiedenen pathogenen Spirochäten mit Erfolg ausgeführt ist, gelingt in Reinkulturen auf festen und halbfesten Nährböden ohne Begleitbakterien und in Einzelkolonien. Bei manchen Arten ist aber die Kultur auch in flüssigen Nährböden gelungen *(Ungermann)*, wodurch besonders wichtige Aufschlüsse über die Morphologie der Spirochäten erhalten sind.

Manche Autoren, z. B. *Cl. Schilling,* trennen auf Grund der Untersuchungen von *Schaudinn* und *E. Hoffmann* von den Spirochäten des Typus der Rekurrensspirochäte, die sie „Spirosomen" nennen, als besondere Gattung die „Treponemen" ab und stellen folgende Unterscheidungsmerkmale auf: Die Spirosomen haben einen fibrillär gebauten Periplast (zarte Außenhaut) und eine Randleiste; sie bilden Endfäden nach der Teilung. Die Treponemen dagegen, die viel kleiner sind als die Spirosomen, haben einen nicht strukturierten Periplast und keine Randleiste. Die fadenförmigen Fortsätze an einem oder beiden Körperenden, die die Treponemen oft erkennen lassen, sind nicht, wie die sogen. Geißeln der Spirosomen, als Auffaserungen des Periplasts zu deuten, sondern als Endstadien der Teilung. In die Gattung Treponema werden eingereiht: Trep. pallidum, Trep. pertenue, Trep. balanitidis, Trep. buccale, Trep. dentium.

Übertragung durch Zwischenträger.

Charakteristisch für eine Anzahl der menschen- oder tierpathogenen Spirochäten, von denen die meisten vorwiegend oder allein Blutparasiten sind, ist die Übertragung durch bestimmte Insekten. So ist bei der Übertragung der Hühnerspirochätose die Zeckenart Argas als Zwischenwirt festgestellt worden. Für das in Ostafrika vorkommende Rückfallfieber, das bezüglich seiner Pathologie und Ätiologie mit dem in Europa und Amerika vorkommenden Rückfallfieber höchstwahrscheinlich identisch ist, hat *Koch* den Nachweis erbracht, daß eine besondere Zeckenart, der Ornithodorus moubata Murray, der Überträger ist. Auch die Rinderspirochäten gelangen durch den Biß von Zecken, in denen sie sich, wie *Koch* entdeckte, vermehren, aus den infizierten in gesunde Rinder. Für die Gänsespirochäten sollen Flöhe oder Läuse als Zwischenwirte dienen. Die Gelbfieberspirochäten werden durch Stechmücken übertragen. Nur bei den Syphilisspirochäten findet eine direkte Übertragung vom kranken auf den gesunden Menschen durch Einimpfung statt.

Systemstellung der Spirochäten.

Die Stellung der Spirochäten im System der einzelligen Lebewesen ist eine zur Zeit noch umstrittene Frage. Einige Forscher haben versucht, sie kurzerhand den Protozoen einzureihen, und zwar als den Trypanosomen sehr nahestehende Organismen. Mit einer solchen Annahme wäre zunächst das Verhalten auf künstlichen festen Nährböden schwer zu vereinen. Ferner spricht gegen eine Verwandtschaft mit den Trypanosomen vor allen Dingen der Umstand, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, eine eigentliche undulierende Membran und solche differenzierten Geißeln, wie sie bei den Trypanosomen nie vermißt werden, einwandfrei nachzuweisen. Auch die Art der Teilung spricht

im gleichen Sinne. *R. Koch* zeigte, daß sich die Spirochäten der afrikanischen Rekurrens durch Querteilung vermehren (Taf. 58, *Fig. 3*). Andere Autoren (z. B. *Carter, Dutton* und *Todd, Breinl*) haben allerdings behauptet, daß auch Längsteilung bei Spirochäten vorkomme, doch dürfte diese Ansicht irrig sein. In Kulturen konnten *Ungermann* und *M. Zuelzer* bei den Rekurrensspirochäten sowohl wie der Spirochaeta icterogenes und der Hühnerspirochäte ausschließlich Querteilung beobachten.

Meirowsky tritt auf Grund eingehender morphologischer Studien an verschiedenen Spirochätenarten für die pflanzliche Natur der Spirochäten ein. Er deutet die Knötchen und runden Körperchen, die häufig an den Spirochäten, namentlich in Kulturen („Kulturspirochäten") zu sehen sind, nicht wie *E. Hoffmann* als Fremdkörper oder wie andere Autoren als plasmolytische Erscheinung, sondern als Entwicklungsstadien der Spirochäten und denkt dabei offenbar an einen Vergleich dieser Körperchen mit den Sporen der Bakterien. *Meirowsky* verweist auf die Befunde von *Hübener* und *Reiter, Uhlenhuth* und *Ido* und *Inada* an den Spirochäten der *Weil*schen Krankheit sowie auf die Mitteilungen von *Noguchi* über die Kulturspirochäten. *Noguchi* gibt hierüber an: „In allen Kulturen findet man am Körper der Spirochäten eine verschiedene Zahl von runden, stark lichtbrechenden Körnern. Die Zahl der Individuen mit diesen Körnern ist in den einzelnen Kulturen verschieden. Es scheint jedoch, daß sie größer sind, wenn das Wachstum der Kultur sich dem Maximum nähert. Die Bedingungen, unter denen sich diese Körperchen fortpflanzen, legen den Gedanken nahe, daß sie nur eine Phase im Entwicklungskreislauf der Spirochäten bilden und nicht als plasmolytische Erscheinungen angesehen werden müssen, wie einige Untersucher meinen." Diese Deutungen der Körnchen und Kügelchen bedürfen indessen noch weiterer eindeutiger Beweise. Es wäre verfrüht, allein daraufhin die pflanzliche Natur der Spirochäten zu proklamieren.

Sehr umstritten ist auch noch die Bedeutung der abnormen Wuchsformen und Seitenverzweigungen, die in Kulturen der Spirochäten z. B. von *Meirowsky* beschrieben sind. Man darf bei der Beurteilung solcher Gebilde nicht außer acht lassen, daß die meisten Spirochäten sich in künstlichen Kulturen bis jetzt nur sehr schwer zur Vermehrung bringen lassen, und auch dann, wenn das Nährmedium nicht ganz zusagend ist, zur Bildung von Degenerations- und Zerfallsformen neigen, wodurch die abnormen Wuchsformen und sogar Verzweigungen vorgetäuscht werden können.

Wie man sieht, ist noch keineswegs eine Einigkeit bezüglich der Auffassung der Natur der Spirochäten und ihrer systematischen Stellung in der Mikrobenwelt erzielt. Immerhin läßt sich auf Grund der mitgeteilten Tatsachen und Erwägungen sagen: sie sind Mikroorganismen, die eine besondere Gruppe oder Art von Kleinlebewesen darstellen, eben die Species Spirochaeta, der wir bis auf weiteres eine Mittelstellung zwischen Protozoen und Bakterien zuweisen müssen. Zeigen doch die Spirochäten einige Eigenschaften, die sie den Protozoen zugehörig erscheinen lassen, und gleichzeitig auch solche, die wir bisher nur bei den Bakterien kannten. Auf eine nahe Verwandtschaft mit den Protozoen deuten das Verhalten gegenüber gewissen Farbstoffen (z. B. Eosin) hin und ferner die Vermehrung in Zwischenwirten und ihre Übertragung von diesen oder deren Nachkommen auf den eigentlichen Wirt. Andrerseits sprechen manche Tatsachen für die nahe Verwandtschaft der Spirochäten zu den Bakterien, z. B. das Verhalten in künstlichen Kulturen, das in den speziellen Kapiteln näher zu erörtern sein wird. Ferner werden z. B. nach *Novy* und *Knapp* die Spirochäten durch Kalilauge und destilliertes Wasser morphologisch nicht verändert, ganz wie Bakterien, während Trypanosomen unter den gleichen Verhältnissen rasch der Auflösung verfallen.

Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten.

In den aromatischen Arsenverbindungen sind Substanzen von starker therapeutischer Wirksamkeit bei den Spirochätenkrankheiten gefunden worden. Mit einigen dieser Präparate ist es gelungen, bei den experimentellen Spirochäteninfektionen der Tiere und auch bei den akuten und chronischen Erkrankungen des Menschen die Therapia sterilisans magna *Ehrlichs* zu erzielen. Namentlich das stark parasitotrope, aber wenig giftige Salvarsan entfaltet bei sämtlichen Spirochätenerkrankungen starke therapeutische Effekte. Bei der Besprechung der Chemotherapie des Rückfallfiebers, der Hühnerspirillose und der Syphilis soll auf die Heilerfolge, die mit den Arsenikalien erzielt sind, und auf die Entwicklung und Theorie der Chemotherapie noch näher eingegangen werden. Das Verhalten gegenüber diesen Chemikalien spricht wiederum für eine nahe Verwandtschaft der Spirochäten und Trypanosomen.

Literatur.

Sobernheim u. *Löwenthal,* Spirochätenkrankheiten. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Zettnow, Färbung und Teilung bei Spirochäten. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906. — Geißeln bei Hühner- und Rekurrensspirochäten. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

Ungermann, Züchtung der *Weil*schen Spirochäte, der Rekurrensspirochäte usw. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 51, 1918.

Dönitz, Die wirtschaftlich wichtigen Zecken. Leipzig, J. A. Barth, 1907.

Ehrlich u. *Hata,* Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, J. Springer, 1910.

Wladimiroff, Immunität bei Spirochätenerkrankungen. Handb. d. pathog. Mikroorgan., 1. Aufl., Bd. 4, 1904.

Cl. Schilling, Immunität bei Protozoeninfektionen. Ebenda, 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Gabritschewsky, Beiträge zur Pathologie und Serumtherapie der Spirochäteninfektionen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.

Zuelzer, Biologische und systematische Spirochätenuntersuchungen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921.

44. VORLESUNG.

Rückfallfieber (Febris recurrens).

Verbreitung und Geschichtliches.

Das Rückfallfieber war in Europa seit langem heimisch und bis in die siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts auch in Deutschland weit verbreitet. Es liegen aus früheren Zeiten bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts Berichte über große Epidemien aus Irland, Schottland und England vor. Seit dieser Zeit ist das Rückfallfieber in Europa dauernd im Rückgang und kommt hier nur noch in Rußland, in Bosnien und der Herzegowina, in der Türkei und in Griechenland vor. Dagegen herrscht es endemisch in Asien und Afrika, namentlich aber in Ägypten und in einigen Ländern Amerikas noch in ziemlich weiter Verbreitung.

Nach *Eggebrecht* hat schon im Jahre 1741 *Rutly* das Rückfallfieber von dem Abdominaltyphus und Flecktyphus als selbständige Krankheit abgegrenzt. Das klinische Studium haben besonders *Griesinger*, *Wunderlich* und *Murchison* gefördert. 1868 entdeckte *Obermeier* im Blute Rekurrenskranker feinste, Eigenbewegung zeigende Fäden, die Rekurrensspirochäten, und veröffentlichte im Jahre 1873 diese wichtige Entdeckung. Der junge Forscher starb leider in demselben Jahre an Cholera, nachdem er noch eine ganze Anzahl wertvoller wissenschaftlicher Beobachtungen über das Rückfallfieber veröffentlicht hatte. 1878 gelang es *Carter* und *Koch*, durch Verimpfung von Blut rekurrenskranker Menschen Affen zu infizieren. *Münch* und *Moczutkowski* übertrugen die Krankheit in gleicher Weise auf gesunde Menschen. Wesentliche Fortschritte in unseren Kenntnissen vom Wesen der Infektion verdanken wir den Arbeiten von *Gabritschewski* und *Metschnikoff* über die Immunität und Serumtherapie des Rückfallfiebers. 1905 wies *Koch* nach, daß sich die Spirochäte des afrikanischen Rückfallfiebers in der Zecke Ornithodorus moubata Murray vermehrt und durch deren Biß auf den gesunden Menschen übertragen wird.

Die afrikanische Rekurrens, die von *R. Koch* in Ost-Afrika eingehend studiert wurde, zeigt, klinisch betrachtet, einige Unterschiede gegenüber der europäischen. Diese sind aber immerhin so geringfügig, daß man nicht eine besondere Krankheit, sondern nur eine klinische Abart anzunehmen hat. Das gleiche gilt für die amerikanische und nordafrikanische Rekurrens. Auf die biologischen und morphologischen Unterschiede der in den einzelnen Erdteilen Rekurrens verursachenden Parasiten wird weiter unten eingegangen.

Krankheitsbild.

Das **Rückfallfieber** ist eine Infektionskrankheit, die in plötzlich aus vollster Gesundheit einsetzenden Anfällen auftritt. Meist ohne Prodrome kommt es nach einer Inkubationszeit von 5—7 Tagen zu einem heftigen Schüttelfrost, an den sich ein mehrtägiges Fieber mit geringen

Remissionen und Intermissionen anschließt (Fig. 100). Unter starkem Schweißausbruch endigt das Fieber mit kritischem Abfall, wobei die Temperatur bis unter die Norm sinkt. Häufig findet sich vorher ein starker Anstieg der Temperatur, oft bis 41° C, die sogenannte Perturbatio critica. Vielfach tritt der Tod beim ersten Anfall ein, und zwar fast stets während der Krisis, die auch in den glücklich verlaufenden Fällen mit außerordentlich bedrohlichen Allgemeinerscheinungen einhergeht. Es kommt zu starkem Kräfteverfall, Aussetzen und Verlangsamung des Pulses, Zyanose und Kollapserscheinungen. Neben den Krisen werden auch Pseudokrisen, vorübergehende Temperaturerniedrigungen beobachtet. Jedem Anfall folgt zunächst ein Stadium subnormaler Temperatur und dann eine fieberfreie Zeit. Je öfter sich die Anfälle wiederholen, desto kürzer wird die Fieberdauer, desto länger das fieberfreie Intervall. Von Menschen, die zum erstenmal von der Krankheit ergriffen werden,

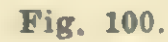
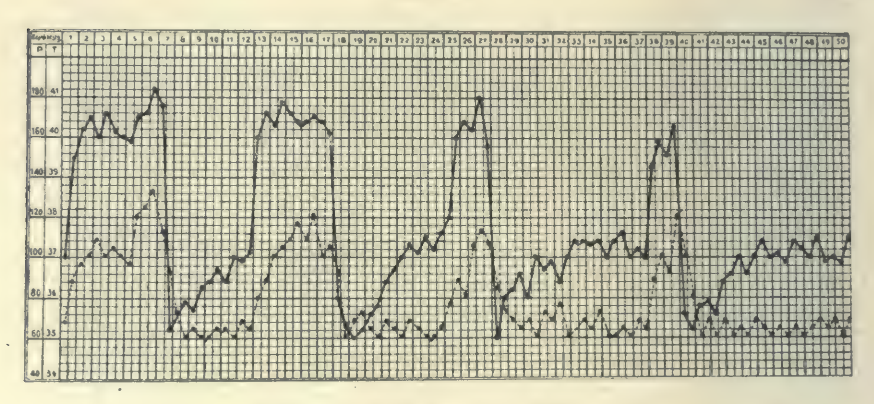


Fig. 100.



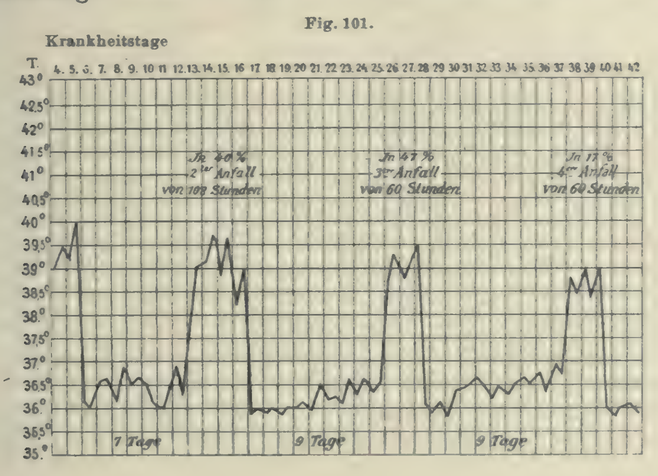
Europäisches Rückfallfieber (nach *Eggebrecht*).

haben nach *Eggebrecht* 22·3% 1, 37·8% 2, 36·3% 3, 3·1% 4, 0·5% 5, 0·08% 6 Anfälle. Nach demselben Autor stellt sich das Verhältnis der Dauer der Anfälle auf 6 : 4 : 3 : 2 : 1 Tage, während die Dauer der fieberfreien-Zeit zwischen den Anfällen 7 : 8 : 9 : 12 Tage beträgt.

Die in Fig. 101 gezeigte Kombinationskurve aus 30 symptomatisch behandelten Fällen gibt ein gutes Bild über die Rezidive, deren Verlauf und die Zeitintervalle, in denen sie auftreten. Fast konstant ist eine nicht sehr hochgradige Milzschwellung vorhanden, die in der fieberfreien Zeit etwas zurückgeht, um während des neuen Anfalls wieder zuzunehmen. Auch Leberschwellung und Ikterus sind fast stets vorhanden, erreichen jedoch für gewöhnlich keinen hohen Grad. Der Puls ist frequent und hochgespannt. Während des Fiebers, besonders aber gegen Ende des Anfalles besteht starke Leukozytose des Blutes. Eine gefährliche Komplikation des Rückfallfiebers ist die Pneumonie. In einem großen Teil der Fälle wird auch Nephritis beobachtet, die aber in Heilung übergeht, sobald die ursächliche Spirochäteninfektion abgelaufen ist. Petechiale Hautblutungen und hämorrhagische Kolitis sind nicht selten. Ob diese letzteren und die bei Rückfallfieberkranken im letzten

Kriege oft beobachteten Ödeme stets ursächlich auf die Rekurrensinfektion zurückzuführen sind oder aber auf vorausgegangene oder gleichzeitige andere Infektionen und die Schädigungen des Krieges, im besonderen schlechte Ernährung und Ermüdungszustände, bedarf noch der Aufklärung.

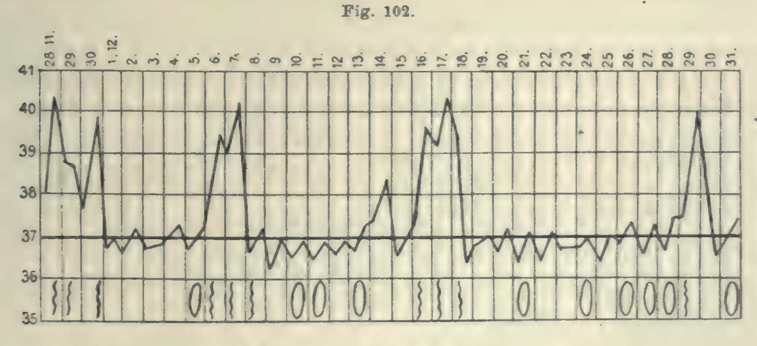
Fig. 101.



Fieberverlauf bei Rekurrens.
Kombinationskurve aus 30 symptomatisch behandelten Fällen.

Bei dem afrikanischen Rückfallfieber (Zeckenfieber) sind die Anfälle bei der ersten Erkrankung von viel kürzerer Dauer und geringerer Intensität als bei dem europäischen (Fig. 102). Auch ist die Mortalität hier niedriger.

Fig. 102.



Zeckenfieber (nach *R. Koch*).

Beim europäischen wie beim afrikanischen Rückfallfieber kommen gelegentlich meningitische Erscheinungen, ferner isolierte Lähmungen, insbesondere im Fazialisgebiet, Iritis und Iridozyklitis vor. Lähmungen und Regenbogenhautentzündungen bilden sich gewöhnlich erst dann heraus, wenn die Erscheinungen der Blutinfektion nahezu abgeklungen sind. Iritis ist auch bei Versuchstieren (Affen) gelegentlich beobachtet worden.

Obduktionsbefund.

Unter den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den an Rekurrens Verstorbenen ist das konstanteste und fast ausschließliche Kennzeichen die Milzschwellung. Fast regelmäßig findet man Infarkte in der Milz. Die *Malpighi*schen Körperchen sind stark vergrößert, und zwar, wie sich auf Schnitten nachweisen läßt, durch eine Infiltration mit weißen Blutkörperchen. Die Leber pflegt etwas vergrößert zu sein und enthält häufig kleine nekrotische Herde. Recht charakteristisch sind Erweichungsherde im Knochenmark. An den übrigen Organen kommen parenchymatöse Degenerationen vor. Auch bei Tieren, die an Rekurrens eingegangen sind, werden in der stark vergrößerten Milz Infarkte gefunden.

Die Rekurrens-spirochäten.
Morphologie und Biologie.

Entnimmt man dem Rekurrenskranken ein Tröpfchen Blut und untersucht es, mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, im hängenden Tropfen mit der Ölimmersion, so sieht man die **Spirochäten** in lebhafter Bewegung. Meist erfolgen die Drehungen und Windungen so rasch, daß die feinen Gebilde, die fast das gleiche Lichtbrechungsvermögen wie die umgebende Flüssigkeit haben, kaum zu erkennen sind. Man kann ihr Vorhandensein zunächst nur dadurch bemerken, daß die Blutkörperchen von ihnen weggedrängt oder zur Seite geschleudert werden. Erst wenn nach einiger Zeit die Bewegungen langsamer werden, kann man die Spirochäten näher studieren. Am besten beobachtet man sie im Dunkelfeld. Es lassen sich hier leicht drei Arten der Bewegungen erkennen: die Vorwärts- und Rückwärtsbewegung der ganzen Spirale, ferner eine Drehung um die Längsachse, entsprechend den Drehungen einer Schraube, und schließlich seitliche Verbiegungen um eine in der Mitte zu denkende Achse. Im gefärbten Präparat stellen sich die Spirochäten als feine, 1 μ breite, mehrfach gewundene Fäden von 10—20—30 μ Länge dar. Die im Deckglaspräparat scheinbar in einer Ebene befindlichen Windungen sind in verschiedenen Ebenen liegend zu denken, da wir es mit einer echten Spirale zu tun haben. In manchen Exemplaren finden sich abwechselnd dunkler und heller gefärbte Partien. An einzelnen Spirochäten, besonders an den langen Exemplaren, sind häufig Lücken zu sehen (Taf. **58,** *Fig. 3,* Taf. **59,** *Fig. 1*). Die Färbung gelingt mit den meisten Farbstoffen. Besonders empfehlenswert ist nach vorheriger Fixierung der Präparate mit Alkohol und Äther die Färbung nach *Giemsa.* Diese eignet sich bei diagnostischen Untersuchungen auch für die Methode des dicken Tropfens.

Auch das folgende, von *Günther* angegebene Verfahren gibt gute Resultate: Die Deckglaspräparate werden bei 75° C eine Stunde lang fixiert und dann für 10 Sekunden in 5proz. Essigsäure gelegt. Nachdem die letztere durch Waschen und dadurch, daß man die Deckgläschen über Ammoniak hin- und herbewegt, entfernt ist, wird die Färbung mit Gentianaviolett oder Dahlia angeschlossen. Auch durch einfaches Wässern der fixierten Ausstrichpräparate kann die färbbare Substanz aus den roten Blutzellen ausgelaugt und so eine deutliche Färbung der Spirochäten erzielt werden. Nach *Gram* lassen sich die Rekurrenserreger nicht färben. In Schnitten ist ihre Darstellung außerordentlich schwierig, jedoch lassen sich nach dem *Löffler*schen Universalfärbeverfahren leidliche Bilder erzielen.

Ein ausgezeichnetes Verfahren zum Nachweis der Spirochaeta Obermeieri und, wie hier gleich gesagt sein möge, aller Spirochäten, ist die modifizierte *Burri*sche Methode. Bringt man ein kleines Tröpfchen spirochätenhaltiges Blut auf einen Objektträger und mischt es mit der gleichen Menge einer gleichmäßigen Aufschwemmung von chinesischer Tusche, so kann man in dem dünn ausgebreiteten und dann getrockneten Ausstrich die Spirochäten als helle Spiralfäden auf dunklem Grunde leicht auffinden. Ist ihre Zahl gering, so gelingt ihre Feststellung leichter im Dunkelfeldpräparat.

Will man die Spirochäten durch Vitalfärbung zur Darstellung bringen, so breite man auf einem Objektträger zunächst einen Tropfen alkoholischer Methylenblaulösung in flacher Schicht aus, lasse ihn antrocknen und lege dann das mit

einem frischen Bluttropfen beschickte Deckglas auf die Farbschicht. Die Spirochäten färben sich sofort blau und zeigen noch eine Zeit lang ihre typische Beweglichkeit.

Morphologisch zeigen die auf den verschiedenen Kontinenten vorkommenden Rekurrens-Spirochäten nach *Uhlenhuth* und *Haendel* sowie *C. Fränkel* nicht unerhebliche Unterschiede. Die afrikanische Spirochäte (Spirochaeta Duttoni) ist die dickste und größte und hat sehr große und flache Windungen, während die Windungen der dünneren amerikanischen Spirochäte (Spirochaeta Novyi) viel enger und zahlreicher sind. In der Mitte zwischen beiden steht die europäische Rekurrensspirochäte (Spirochaeta Obermeieri). Der Geübte kann bei Beobachtung der lebenden Spirochäten im Dunkelfeld auch konstante Unterschiede in der Art und Schnelligkeit der Eigenbewegung feststellen.

Verhalten im Organismus.

Beim rekurrenskranken Menschen ist die Spirochaeta Obermeieri in wechselnder Menge im zirkulierenden Blut nachweisbar. Die Schwankungen in ihrer Zahl unterliegen bei einem und demselben Individuum während des Verlaufes des Fiebers keinen Gesetzmäßigkeiten. Während beim europäischen Rückfallfieber ziemlich zahlreiche Spirochäten im Blute vorhanden sind, sind sie bei Recurrens africana sehr spärlich, und zwar nicht nur beim Menschen, sondern auch beim experimentell infizierten Affen.

Sehr wichtig ist die Tatsache, daß häufig kurz vor der Krisis, meist zur Zeit des Schweißausbruches, und während des kritischen Abfalls selbst die Spirochäten aus dem zirkulierenden Blute ganz verschwinden. Wenn man um diese Zeit einen Bluttropfen untersucht, findet man als Zeichen ihres Zerfalls vielfach runde Körnchen, die den *Pfeiffer*schen Granula sehr ähnlich sind. Offenbar werden beim Zugrundegehen der Spirochäten die so verderblichen Giftstoffe frei. Bei tödlichen Fällen kann es gegen Ende der Krisis, wenn die Agonie einsetzt und die Zirkulation schon vollkommen darniederliegt, wieder zu einer Vermehrung der Spirochäten in den Kapillaren kommen. Ist die Krisis glücklich überstanden, so lassen sich im zirkulierenden Blute, wenn zahlreiche Präparate durchmustert werden, auch im fieberfreien Intervall vereinzelte Parasiten nachweisen. Ebenso erweist sich während des Intervalles entnommenes Blut, wenn es auf empfängliche Tierarten verimpft wird, gewöhnlich als infektiös. Mit dem Beginn des nächsten Anfalles treten die Spirochäten wieder zahlreicher auf. In die Se- und Exkrete des Körpers gehen die Rekurrenserreger nicht über, dagegen sind sie verschiedentlich im Blute von Föten, die von rekurrenskranken Müttern geboren wurden, nachgewiesen worden. Sie treten in die Frucht auf plazentarem Wege über. Diese Tatsache bietet also ein Analogon zu dem Übertritt von Syphilisspirochäten von der Mutter auf die Frucht. Nach dem Tode des kranken Wirtes gehen die Spirochäten im Blute und in den Organen bald zugrunde, doch findet man sie häufig kurz nach dem Tode noch in größerer Menge und in Knäueln zusammengefilzt in den kleinen Blutgefäßen innerer Organe.

Resistenz außerhalb des Körpers.

Außerhalb des menschlichen Körpers können sich die Spirochäten bei zweckmäßiger Aufbewahrung ziemlich lange lebensfähig halten. Im Blut, das einem Kranken im Stadium des Fieberanstieges entnommen, defibriniert und im Eisschrank aufbewahrt war, erwiesen

sie sich bei den Versuchen von *Novy* und *Knapp* noch nach Wochen als infektionstüchtig. In Blutegeln sollen noch 100 Tage nach der Aufnahme infektiösen Blutes lebende Spirochäten nachgewiesen worden sein. Die Einwirkung der verschiedenen Wärmegrade auf die Lebensdauer der Spirochaeta Obermeieri ist aus den folgenden Feststellungen *Heidenreichs* ersichtlich:

Bei Zimmertemperaturen	(15·5 bis 22·0°)	leben die Spirochäten	2½—14 Tage
„ normalen Körpertemperaturen .	(37·0 „ 38·0°)	„ „ „	15—21 Stunden
„ Fiebertemperaturen	(39·5 „ 41·7°)	„ „ „	4—12¾ „
„ hyperpyretischen Temperaturen	(42·5 „ 46·0°)	„ „ „	1¾—3½ „
„ Temperaturen um 0° herum	(+ 7·5 „ —6°)	„ „ „	9 Stunden bis 3 Tage
„ Frosttemperaturen	(—10·5 „ —18·0°)	„ „ „	8 Stunden.

Man erkennt das Absterben der Spirochäten zunächst daran, daß die Beweglichkeit aufhört. Es bilden sich Agglomerationsfiguren, dichte Knäuel von Spirochäten, und mit dem Auge kann man verfolgen, wie die einzelnen Individuen rasch zerfallen und spurlos in der umgebenden Blutflüssigkeit aufgelöst werden. Setzt man einem spirochätenhaltigen Bluttropfen Säure oder Alkali zu, so sterben die Mikroorganismen fast momentan ab. Auch Chloroform und Alkohol und ebenso gewisse Medikamente wirken sehr rasch zerstörend. Chinin, Salizyl, Kreosot, Arsen und Jodkali führen zwar in vitro ein rasches Zugrundegehen der Spirochäten herbei, haben aber keinen Einfluß auf die Entwicklung und den Verlauf der Spirochätose beim Menschen. Dagegen haben wir im Salvarsan ein Mittel, das nicht in vitro, dafür aber um so wirksamer im lebenden Körper die Spirochäten rasch vernichtet. Schon das Atoxyl und Arsenophenylglyzin, die als Heilmittel wegen ihrer toxischen Nebenwirkungen wieder aufgegeben sind, hatten ebenso wie das atoxylsaure Quecksilber sehr starke therapeutische Wirkungen im Tierversuch enfaltet und die Anregung zu weiterem Ausbau der Chemotherapie der Rekurrens gegeben.

Züchtung.

Die **Kultur** der Rückfallfieberspirochäten gelang in einwandfreier Weise zuerst *Noguchi*, der als Nährboden Aszites- oder Hydrozelenflüssigkeit verwandte, die frische Gewebsstückchen von Kaninchen enthielt. Die Kulturen, die mit Paraffinöl überschichtet wurden, erreichten das Maximum der Spirochätenentwicklung bei einer Züchtungstemperatur von 37° C in 8—10 Tagen. *Ungermann* erzielte günstige Kulturerfolge in sterilem, frisch gewonnenem Kaninchenserum, das unverdünnt oder in Verdünnung mit geringen Mengen physiologischer Kochsalzlösung oder *Ringer*scher Flüssigkeit in kleinen Reagenzgläsern 30 Minuten auf 58—60° C erhitzt, dann sogleich durch steriles Paraffinöl gegen Luftzutritt abgeschlossen und nach genügender Abkühlung beimpft wurde. In diesem Nährboden ließen sich ohne Schwierigkeiten lange Zeit hindurch Kulturpassagen fortführen. Die Pathogenität der Spirochäten blieb dabei gut erhalten. Die Überimpfungen werden zweckmäßig alle 5 Tage vorgenommen.

Tierpathogenität.

Die **Tierpathogenität** der Rückfallfieberspirochäten ist am größten für Affen, und zwar besonders für die Schmalnasen: Semnopithecus (Schlankaffen), Cercopithecus (Meerkatzen), Macacus (Makaken) und Cynopithecus (Hundsköpfe). Die Infektion gelingt sowohl durch subkutane Verimpfung von Blut wie auch durch infizierte Zecken (Ornithodorus).

Die Parasiten treten in reichlicher Menge im Blut auf und führen eine schwere, meist tödliche Erkrankung herbei.

Bei der Übertragung von Rekurrensspirochäten auf andere Tiere haben sich gewisse Unterschiede ergeben, je nachdem das Infektionsmaterial von afrikanischer, amerikanischer oder europäischer Rekurrens stammte. Es spricht dies für das Vorkommen verschiedener Varietäten der Rückfallfieberspirochäte, die sich auch durch die Immunitätsreaktionen unterscheiden lassen. Ratten, Mäuse (zahme und wilde), Meerschweinchen, Kaninchen sind gegen die europäische Spirochäte sehr resistent, die Infektion haftet oft nur bei intraperitonealer und intravenöser Injektion. Die Spirochäten vermehren sich bei Meerschweinchen und Kaninchen aber nur kurze Zeit und lassen sich bei ihnen gewöhnlich nur durch Rückimpfung von Blut auf empfänglichere Tiere nachweisen. Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde können mit der afrikanischen Rekurrensspirochäte von vornherein infiziert werden, die Übertragung der europäischen Spirochäte auf diese Tierarten gelingt aber in der Regel erst, wenn das von kranken Menschen gewonnene Infektionsmaterial zunächst mehrere Male auf Affen verimpft worden ist. Während die afrikanische Rekurrens bei Tieren häufig eine tödliche Erkrankung unter starker Vermehrung der Spirochäten darstellt, ist die europäische für sie weniger infektiös als für den Menschen. Die Zahl der Spirochäten bleibt hier meistens gering, und die Tiere pflegen der Infektion nicht zu erliegen. Die Spirochäten des amerikanischen Rückfallfiebers verhalten sich in ihrer Pathogenität fast ebenso wie die des afrikanischen Zeckenfiebers.

Durch fortgesetzte Tierpassagen kann die Virulenz für den Menschen verloren gehen. Solche Spirochäten können im menschlichen Organismus zunächst noch leben, sie vermehren sich aber nicht in ihm, sondern gehen nach einigen Tagen zugrunde, ohne eine Erkrankung hervorzurufen *(Weichbrodt)*.

Der Verlauf der Erkrankung bei Ratten und Mäusen, die mit europäischer Rekurrens infiziert sind, gestaltet sich verschieden je nach der Virulenz der benutzten Spirochäten. Impft man einen Stamm von Maus zu Maus oder von Ratte zu Ratte jeden 2. Tag weiter, so nimmt die Virulenz ständig zu, sodaß man bei Einverleibung einer genügenden Dosis eine tödliche oder schwere Erkrankung erzielt. Mit großen Dosen virulenten Materials kann man in jedem Falle eine schwere Erkrankung oder den Tod der Tiere herbeiführen. Überstehen Tiere den ersten, am 4. oder 5. Tage nach der Infektion endigenden Anfall, so erweist sich das Blut bei mikroskopischer Untersuchung spirochätenfrei bis zum Eintritt des Rezidivs, das nach 5—6 Tagen beginnt und 2 bis 3 Tage dauert. Die Rezidive werden dann kürzer und leichter. Die Zahl der Parasiten im zirkulierenden Blute ist bei den ersten Anfällen um so größer, je virulenter die Spirochäten sind und je mehr von ihnen injiziert wurden. Wie sich bei künstlich von Maus auf Maus übertragenen Spirochäten die Rezidive gestalten, darüber gibt die umstehende, auf Grund der Untersuchungen im *Ehrlich*schen Laboratorium aufgestellte Tabelle Aufschluß. Sie enthält die Kontrollversuche zu den mit Farbstoffen und verschiedenen Arsenderivaten angestellten Heilversuchen.

	Passage 1—60				Passage 61—130				Passage 131—200			
	Dauer (Tage)			Rezidivfrequenz in Prozenten	Dauer (Tage)			Rezidivfrequenz in Prozenten	Dauer (Tage)			Rezidivfrequenz in Prozenten
	Maximum	Minimum	Mittel		Maximum	Minimum	Mittel		Maximum	Minimum	Mittel	
1. Anfall .	5	2	3·3	.	10	3	4·5		6	3	4·3	
1. Intervall	5	1	3·4		3	1	2·2		6	1	2·6	
1. Rezidiv .	6	1	3·0	100	11	3	5·8	100	5	1	3·2	100
2. Intervall	4	1	2·2		5	1	2·6		15	1	2·8	
2. Rezidiv .	5	1	2·6	100	7	1	2·3	83	7	1	2·3	89
3. Intervall	6	1	3·0		9	3	4·7		13	2	5·1	
3. Rezidiv .	4	1	1·7	80·6	2	1	1·8	40	4	1	1·8	58
4. Intervall	11	1	4·0		kamen nie vor				5	1	2·6	
4. Rezidiv .	3	1	1·3	51·6					5	2	3·0	15
5. Intervall	9	1	4·1						kamen nie vor			
5. Rezidiv .	4	1	2·2	26·0								
6. und 7. Rezidiv . . .	kamen nur ausnahmsweise vor											
Mortalität	15·4 Prozent				40·9 Prozent				46·6 Prozent			

Die Heilversuche wurden in der Weise angestellt, daß 24 Stunden nach der Infektion das zu prüfende Mittel subkutan eingespritzt wurde. Der Spirochätengehalt des Blutes wurde, wenn nach Einverleibung wirksamer Substanzen das Blut innerhalb von 1—2 Tagen spirochätenfrei wurde, mikroskopisch 60 Tage lang kontrolliert. *Breinl* und *Kinghorn* fanden, daß bei negativem Parasitenbefund das Blut bei der Verimpfung auf Tiere noch infektiös sein kann. Es ist noch unbekannt, in welcher Form sich die Spirochäten während der rezidivfreien Periode im Körper halten, ob vielleicht in einer Dauerform oder als Spirochäten, die der Blutuntersuchung entgehen. *Ehrlich* und *Hata* befanden von allen Präparaten, die sie prüften, das Salvarsan als das wirksamste und haben auf Grund dieser Versuchsergebnisse das Mittel für die Therapie der menschlichen Rekurrens empfohlen.

Übertragung.

Koch und *Dutton* haben festgestellt, daß die afrikanische Rekurrens durch den Stich einer Zecke übertragen wird, die den Namen Ornithodorus führt.

Der **Ornithodorus moubata Murray** (Fig. 103) gehört zu den Argasinae, die mit der anderen großen Gruppe der Ixodinae die Ordnung der Zecken bilden. Bei den Argasinae werden wiederum zwei Gattungen unterschieden, Argas und Ornithodorus. *Dönitz* führt in seiner Monographie über die wirtschaftlich wichtigen Zecken folgende Merkmale für die Argasinen an: „Die Haut ist weder auf der Ober- noch auf der Unterseite durch schildartige Verdickungen ausgezeichnet, sondern bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise gerunzelt oder mit Warzen besetzt. Die Geschlechter unterscheiden sich äußerlich nur durch die Form des Porus genitalis, der beim Weibchen einen Querspalt, beim Männchen eine rundliche Öffnung darstellt. Die Mundteile sitzen an der Unterseite des Körpers, und zwar unter dem stark vorspringenden Vorderrande. Bei der Larve ist diese Vorwölbung des Vorderrandes noch so schwach entwickelt, daß sie nur die Basis der Mundteile bedeckt. Diese sind daher bei ihnen von oben her sichtbar. Die Palpen haben 4 ziemlich gleichlange drehrunde Glieder. Die Stigmen sind weiter nach vorn gerückt, als bei den Ixodinen, und liegen seitlich vom Zwischenraum der Coxae III und IV. Die Hüften und der Rüssel werden vom Rande des Körpers durch einen Wulst getrennt. der diese Teile hufeisenförmig, also vorn und an den Seiten umzieht. Wenn Augen

vorhanden sind, sitzen sie auf diesem Wulst, und zwar jederseits ein Auge auf der Höhe von Coxa I und ein zweites auf der Höhe des Zwischenraumes zwischen Coxa II und III."

Während die meisten Ixodinen beständig auf ihrem Wirte lebende Schmarotzer sind, die zum Teil ihre ganze Entwicklung vom Ei bis zur geschlechtsreifen Zecke auf der Haut des Wirtes durchmachen, suchen die Argasarten ihren Wirt nur nachts auf, wenn sie Blut saugen wollen. Tagsüber verkriechen sie sich in Schlupfwinkeln. Der Ornithodorus moubata Murray ist eine langlebige Zeckenart, die sich bei Tage unter dem Boden der Hütten und Wohnungen, unter Matten usw. versteckt hält. Nur nachts kommt er zu den Menschen, um sich voll Blut zu saugen. Die Tiere haben, nachdem sie aus dem Ei ausgeschlüpft sind, ungefähr die Größe eines Stecknadelkopfes, wachsen dann aber, nachdem sie sich mehrmals gehäutet haben, zur Größe einer Linse heran. Damit sind sie geschlechtsreif und paaren sich. Das Weibchen legt Eier in die Erde, aus denen nach einiger Zeit junge Zecken ausschlüpfen.

Fig. 103.

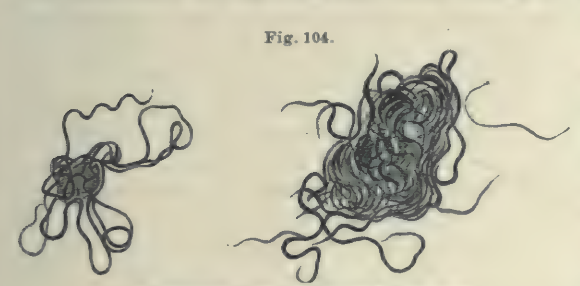


Ornithodorus moubata Murray, von unten und von oben gesehen.

Der Ornithodorus moubata bewohnt das tropische und subtropische Afrika. In Ostafrika sind die Zecken weit verbreitet und finden sich auch regelmäßig am Boden der Schutzdächer, unter denen die Karawanen nachts rasten. Sie können nur an trockenen Orten leben, nicht dagegen an Stellen, die vom Regen getroffen werden oder feucht sind.

Wenn die Zecke von einem Rekurrenskranken Blut gesogen hat, verschwinden die Spirochäten nach einigen Tagen aus dem Magen, um sich an der Oberfläche des Ovariums anzusammeln. Präpariert man den Eierstock der Zecke und stellt aus ihm durch Zerquetschen ein Deckglaspräparat her, so kann man nach geeigneter Fixierung und Färbung mit *Giemsa*-Lösung die Spirochäten in großen Mengen, oft in dichten Knäueln (Fig. 104) nachweisen. Es kann demnach kein Zweifel bestehen, daß eine Vermehrung der Spirochäten in der Zecke stattgefunden haben muß.

Fig. 104.



Spirochäten aus den Zecken (Ovarium).

Besonders wichtig ist, daß die Spirochäten von infizierten Zecken auf die Eier übergehen. Sie lassen sich allerdings nicht im Inhalte aller gelegten Eier nachweisen, sondern es sind, wie *Koch* fand, immer nur einzelne Gelege und auch in diesen nur wieder einzelne Eier, die mit Spirochäten infiziert sind. In den Eiern vermehren sie

sich und können große Haufen bilden *(R. Koch, Kleine* und *Eckard). Leishman, Balfour, Hindle* und *Fantham* haben angenommen, daß die Spirochäten in den Zecken eine Entwicklung durchmachen und dabei ein Körnchenstadium durchlaufen. Es sind jedoch bisher sichere Beweise für die Richtigkeit dieser Anschauungen nicht beigebracht worden. Nach *Wittrock* sowie *Kleine* und *Eckard* sind in infektiösen Zecken stets Spirochäten in den Organen nachweisbar. Schlüpfen aus den Eiern junge Zecken aus, so kann man mit diesen die Rekurrens auf Affen übertragen. Es spricht vieles dafür, daß die Spirochäten nicht durch den Rüssel der Zecke übertragen werden, sondern durch das beim Saugen abgesonderte Sekret der Koxaldrüsen in die Stichwunde gelangen *(Leishman, Kleine* und *Eckard). Koch* konnte in Ostafrika in fast allen Orten an der Karawanenstraße von Dar es Salam bis über Kilossa hinaus und auch auf anderen Strecken infizierte Zecken, die zum Teil 15%, ja 50% der untersuchten ausmachten, nachweisen. „Gewisse Beobachtungen“, so berichtete er, „sprechen dafür, daß die Rekurrens in Deutsch-Ostafrika in weiter Verbreitung seit jeher endemisch herrscht, daß die Eingeborenen die Krankheit in der Regel in der Jugend überstehen und infolgedessen mehr oder weniger immun werden, sodaß sie gar nicht mehr oder nur mit einigen leichten Anfällen erkranken. Der Europäer kann sich gegen die Infektion am einfachsten dadurch schützen, daß er sein Zelt an solchen Stellen aufschlägt, wo niemand vor ihm gelagert hat.“

Die Übertragung des europäischen und des nordamerikanischen Rückfallfiebers erfolgt in erster Linie durch Läuse, und zwar sowohl durch Kleiderläuse als durch Kopfläuse. Das wird zunächst durch die epidemiologischen Erfahrungen bewiesen. Im Kriege 1914 bis 1918 kamen Rekurrensinfektionen besonders häufig bei stark verlausten Truppenteilen vor, und fast immer wurden bei den Erkrankten Läuse gefunden. Nach gründlicher Entlausung hörten die Neuinfektionen auf. Bei den experimentellen Untersuchungen, die *Nicolle, Blaizot* und *Conseil,* später *Toyoda* u. a. anstellten, konnte allerdings durch den Biß infizierter Läuse eine Übertragung der Spirochäten nicht erreicht werden. Die Mehrzahl der Autoren, die sich experimentell mit dieser Frage beschäftigten, nimmt heute an, daß die Infektion nicht durch den Biß der Laus zustandekommt, sondern wahrscheinlich durch Zerquetschen der infektiösen Läuse auf der Haut und das Eindringen der Spirochäten in die Kratzwunden. *Sergent* und *Foley* sowie *Nicolle* und *Blanc* fanden, daß Spirochäten in der Laus erst einige Tage nach dem Saugen mikroskopisch nachweisbar sind. Nach *Toyoda*s Befunden sind jedoch schon 24 Stunden, nachdem die Laus von einem Rekurrenskranken Blut sog, Spirochäten in ihrer Leibeshöhle festzustellen, und diese halten sich dort durch mehrere Tage (festgestellt bis zum 8. Tage) und vermehren sich anscheinend auch. Ebenso fand *Töpfer* Spirochäten in den infizierten Läusen und konnte durch den aus solchen Läusen hergestellten Preßsaft Mäuse mit Rekurrens infizieren. In den Fäzes der Läuse finden sich keine Spirochäten. Daß Spirochäten auch die intakte Haut und Schleimhaut durchdringen können, bewies *Manteufel* einwandfrei an Ratten. Die Rekurrenserreger werden von der Laus auf ihre Nachkommenschaft vererbt. Man hat sie zwar mikroskopisch in den Eiern

nicht nachweisen können, aber es gelang, mit zerquetschten Eiern und Larven Affen zu infizieren.

Die Frage, wie die Laus den von Kranken aufgenommenen Infektionsstoff auf die Gesunden überträgt, bedarf noch weiterer Klärung. Vorläufig fehlen noch exakte experimentelle Beweise für das Eindringen der Spirochäten von den zerquetschten Läusen aus in den Körper, und andrerseits kann die Übertragung durch den Läusebiß noch nicht als endgültig widerlegt gelten. Weitere Untersuchungen sind auch über die Vermehrung und Haltbarkeit der Parasiten in der Laus erwünscht. Nach dem Urteil mancher Autoren kommt, in gleicher Weise wie die Laus, gelegentlich auch die Wanze als Überträgerin des Rückfallfiebers in Betracht.

Immunität.

Natürliche **Immunität** gegen Rekurrens besitzen, wie sich experimentell feststellen läßt, alle Tiere mit Ausnahme der Affen, Mäuse und Ratten. Worauf sie beruht, konnte bisher nicht festgestellt werden. Bei den empfänglichen Tierarten und beim Menschen kann eine Immunität gegen die natürliche und künstliche Infektion durch Überstehen der Krankheit erworben werden. Beim Menschen genügt dazu allerdings ein Anfall in der Regel nicht, sondern die Unempfänglichkeit pflegt sich erst nach 2—3 oder mehr Anfällen einzustellen. Auch dann ist die Immunität nicht immer von lebenslänglicher Dauer, denn nach Jahren kann es bei Neuinfektionen wieder zu einer Erkrankung kommen, die dann allerdings vielfach sehr leicht verläuft. Bei Affen, Ratten und Mäusen genügt häufig schon ein einziger in Genesung übergehender Anfall zur Etablierung einer langdauernden Immunität. Rezidive kommen aber auch bei diesen Tierarten vor, und Neuinfektionen sind nach 6—12 Monaten möglich.

Zur Erklärung des Phänomens, daß im Momente der Krisis die Spirochäten aus dem Blute verschwinden, sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. *Metschnikoff* behauptet, daß hauptsächlich die Phagozyten in der Milz die Spirochäten aufnehmen, verdauen und so das Blut und den Organismus von diesen Mikroben befreien. Die nicht durch Phagozytose zerstörten Spirochäten sollen in der Milz liegen bleiben, nach einiger Zeit sich wieder vermehren und dann zur Auslösung eines neuen Anfalles führen. Demgegenüber behaupten *Pfeiffer* und *Gabritschewsky*, daß das Zugrundegehen der Spirochäten bei der Krisis auf der Bildung spezifischer Antikörper beruht, welche die Spirochäten zur Abtötung bringen. Es wäre demnach dieser Vorgang ein Analogon der Bakterienauflösung im immunisierten Tierkörper und als Ausdruck der eingetretenen Immunisierung aufzufassen.

Wirkungen des Immunserums.

Daß es im Serum von Rekonvaleszenten tatsächlich derartige spezifische Stoffe gibt, läßt sich im Versuch an Affen zeigen. Wenn man Affen Serum von Menschen oder Tieren einspritzt, die kürzlich Rekurrens überstanden haben, werden sie dadurch gegen Infektionen mit virulentem Material geschützt. Auch in vitro läßt sich die Wirksamkeit des spezifischen Immunserums nachweisen. Mischt man spirochätenhaltiges Blut mit dem spezifischen Serum, so werden, wenn die Mischung bei 37° C aufbewahrt wird, die Rekurrenserreger nach 1—6 Stunden immobilisiert und eventuell agglomeriert, während sie in der Kontrollprobe mit normalem Serum unter gleichen Verhältnissen

oft tagelang, mindestens aber 24 Stunden beweglich bleiben. Zu solchen Versuchen lassen sich allerdings nur in vitro gut bewegliche Spirochäten verwenden. Den „bakteriziden Koëffizienten" des Serums ermittelt man dadurch, daß man die Zahl der Stunden, welche die Spirochäten im normalen Blut beweglich bleiben, durch die Zahl der Stunden, die sie im Immunblute sich lebensfähig erhalten, dividiert. Es ist sehr schwer, in vitro spezifische Agglutinationswirkungen des Immunserums zu erkennen, weil die Agglomeration dieser Mikroben vielfach auch spontan und in normalem Serum erfolgt.

Auf Grund dieser spezifischen Wirkung hat man das Immunserum auch therapeutisch zu verwenden versucht. Zur Anwendung gekommen ist Serum von Immunaffen und von Pferden, die mit Spirochätenblut in steigenden Dosen längere Zeit vorbehandelt waren. Die beim Menschen mit diesem Serum erzielten Erfolge sind bis jetzt noch nicht sehr befriedigend, wenngleich sich ein gewisser Einfluß auf die Rezidive bei mehrmaliger Injektion nicht verkennen ließ.

Von *Uhlenhuth* und *Haendel* sind die Wirkungen spezifischen Serums in der Versuchsanordnung des *Pfeiffer*schen Versuches zur Differenzierung der Spirochäten von Recurrens africana, americana und europaeensis herangezogen worden. Immunserum wird zusammen mit spirochätenhaltigem Blut Mäusen intraperitoneal einverleibt. Wenn dem Immunserum homologe Spirochäten injiziert werden, tritt eine Auflösung mit raschem Zugrundegehen der Spirochäten ein. Da das von Affen stammende, auf afrikanische Rekurrensspirochäten wirksame Serum nicht auf die europäische Spirochäte wirkt und umgekehrt, müssen beide Arten voneinander verschieden sein. *Kolle* und *Schatiloff* haben im Serum von Menschen, die mehrere Anfälle überstanden hatten, auch spezifisch komplementbindende Stoffe nachgewiesen, mit deren Hilfe die drei Arten der Rekurrensspirochäten unterschieden werden konnten.

Mit diesen Versuchsergebnissen steht im Einklang, daß *C. Fraenkel* die drei Spirochätenarten auch bei aktiv immunisierten Tieren unterscheiden konnte, wenn er sie ihnen in die Bauchhöhle spritzte. Dabei wurde allerdings häufig bei einem Teil der Tiere ein Übergreifen der aktiven Immunität beobachtet. Diese Erscheinung zeigt, daß die als Erreger des Rückfallfiebers in den drei Erdteilen gefundenen Spirochäten sich einander sehr nahe stehen; sie haben viele gemeinsame Rezeptoren, die eine gewisse gemeinsame aktive Immunität bedingen.

Durch *Levaditi* und *Roché* ist gezeigt worden, daß Serum aus dem Intervall die Spirochäten des vorausgegangenen Anfalles abtötet, während es gegenüber denen des folgenden Anfalls wirkungslos ist. *Castelli, Toyoda, Kudicke* und *Feldt* haben dann nachgewiesen, daß die Spirochäten aus den späteren Anfällen von denen des ersten Anfalls und voneinander immunisatorisch verschieden sind. Diese Rezidivstämme sind, da stets Blutmengen mit zahlreichen Spirochäten überimpft werden, nach *Kudicke* und *Feldt* gewöhnlich Mischstämme, die neben der Rezidivmodifikation noch das Ausgangsantigen enthalten. Bei längerer Passage in normalen Tieren geht die Rezidivmodifikation allmählich verloren. Solche Rezidivstämme können auch in Tieren zur Entwicklung kommen, die nach Infektion mit Ausgangsantigen mehrere Anfälle überstanden haben und dadurch gegenüber diesem Antigen

immun geworden sind. Es verhalten sich also die Rezidivstämme ganz ähnlich den Rekurrensvarietäten. Was sie von den letzteren unterscheidet, ist, daß sie ihre Besonderheiten nicht dauernd bewahren.

Die nach Überstehen des Rückfallfiebers nachweisbare Immunität ist danach das Gesamtresultat der im Verlauf der einzelnen Anfälle sich abspielenden Immunisierungsvorgänge.

Auch in den meisten Gebieten Asiens (Indien, Kleinasien, China) und in Nordafrika (Algier, Ägypten, Tunis, Marokko) kommt Rückfallfieber vor. Die in diesen Ländern gefundenen Spirochäten unterscheiden sich von den in Amerika, Europa (Osteuropa) und Zentralafrika gefundenen Spirochäten nicht nur morphologisch (Zahl und Art der Windungen, Länge und Dicke), sondern auch durch biologische Merkmale, die zum Teil allerdings geringfügig sind. Die in Nordafrika gefundene Spirochäte (Spirochaeta berbera) ist für Affen sehr wenig pathogen und läßt sich in ihnen nicht weiterzüchten. Auch die klinischen Erscheinungen der durch diese verschiedenen Spirochäten beim Menschen hervorgerufenen Krankheiten weichen von den bei anderen Spirochäteninfektionen beschriebenen ab. So ist z. B. die indische Spirochäteninfektion (Spirochaeta indica seu Carteri) eine sehr schwere und häufig tödliche Krankheit, während das nordafrikanische Rückfallfieber sehr leicht und mit sehr geringer Mortalität verläuft. Auch in der Zahl der Anfälle, der Größe der Intervalle und der Menge der im Blute nachweisbaren Spirochäten bestehen nicht unerhebliche Unterschiede zwischen dem europäischen, zentralafrikanischen, amerikanischen, indischen und nordafrikanischen Rückfallfieber. Diese klinischen Unterschiede haben ebenso wie das Verhalten der Spirochäten gegenüber den Immunitätsreaktionen und die verschiedene Tierpathogenität einzelne Forscher, besonders *Balfour*, veranlaßt, die einzelnen Krankheiten und die dazu gehörigen Spirochäten einzeln zu beschreiben und scharf voneinander abzugrenzen. Wenn auch diese Differenzierung für den Spezialforscher auf diesem Gebiete wertvoll und vom Standpunkte des Biologen wissenschaftlich berechtigt sein mag, so haben wir doch unter Berücksichtigung der Zwecke, denen dies Werk dienen soll, von der getrennten Besprechung der genannten Abarten abgesehen, zumal Wiederholungen nicht zu vermeiden gewesen wären.

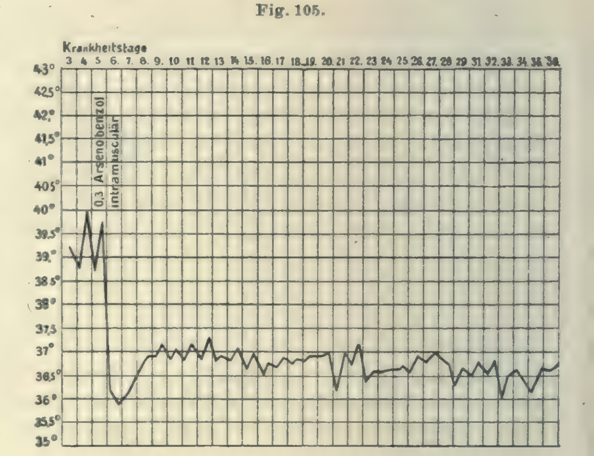
Chemotherapie.

Eine neue Ära der Therapie des menschlichen Rückfallfiebers ist durch die Einführung des Salvarsans eingeleitet worden. Dieses von *Ehrlich* entdeckte und in den Arzneischatz als Spezifikum gegen Spirochätenkrankheiten eingeführte Präparat hat sich auch bei Rekurrens als ein zuverlässiges Heilmittel erwiesen. *Iversen* stellte zuerst fest, daß das Salvarsan, wenn es während eines Rekurrensanfalles eingespritzt wird, innerhalb 12 bis 24 Stunden bei ungefähr 90% der Erkrankten die rasche und rezidivfreie Heilung des Rückfallfiebers bewirkt. Zu demselben Ergebnis kamen fast gleichzeitig *Bitter* und *Dreyer* in Cairo. Ein Blick auf die von *Iversen* als Gegenstück zu den in Fig. 101 wiedergegebenen Ergebnissen zusammengestellte Kombinationskurve aus 20 mit dem Mittel behandelten Fällen (Fig. 105) zeigt die Berechtigung der Behauptung, daß die Therapia magna sterilisans bei dieser Spirochätenkrankheit mit einem einzigen „Schlag“ möglich ist. Wird einem Rekurrenskranken eine genügende Dosis Salvarsan

(0·3—0·5 *g*) intramuskulär injiziert, so tritt nach 3—4 Stunden ein Schüttelfrost auf, und nach geringem Anstieg der Temperatur erfolgt innerhalb von 6 bis 18 Stunden, etwas langsamer als bei der spontanen Krise, unter profusem Schweiß, aber ohne Kollaps ein Absinken der Temperatur bis unter die Norm. Die Spirochäten verschwinden vollständig aus dem Blute, nachdem sie schon vorher ihre Färbbarkeit eingebüßt hatten. Selbst in den Fällen, wo Rezidive eintreten, sind Spirochäten nicht immer nachzuweisen. Bei intravenöser Injektion des Salvarsans in Dosen von 0·4—0·6 *g* treten die beschriebenen Erscheinungen schneller, nach 3—4 Stunden auf.

Stämme, die gegenüber den gebräuchlichen Salvarsandosen eine mehr oder weniger ausgesprochene Widerstandsfähigkeit zeigen, sind z. B. beim afrikanischen Rückfallfieber wiederholt beobachtet worden (*Klemm, Kudicke, Plaut, Weichbrodt*).

Fig. 105.



Kombinationskurve aus 20 mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelten Fällen.

Die Ursachen der Rezidive nach Salvarsantherapie können in drei Möglichkeiten begründet sein, auf die bereits *Prüssian* hingewiesen hat, 1. in zu kleinen Salvarsandosen, 2. in dem Ausbleiben des Ictus immunisatorius, weil das Salvarsan nicht im richtigen Moment gegeben wurde, und 3. in der Bildung arsenfester Rekurrensstämme. Weiter ist für das Zustandekommen von Rückfällen wesentlich, ob die Salvarsantherapie beim ersten, zweiten oder dritten Anfalle eingeleitet wird. Die klinische Beobachtung und die Analyse des einzelnen Falles wird zeigen, welche dieser Ursachen jedesmal in Frage kommt. Sicher aber bleibt die Tatsache bestehen, daß mit großen Salvarsandosen (0·5—0·6 *g*), die von den Kranken fast immer gut vertragen werden, wenn sie während des Anfalles gegeben werden, bei 95—100% aller reinen Rekurrensfälle die Therapia magna sterilisans, die Heilung ohne Rezidive gelingt. Wo, wie bei afrikanischer Rekurrens, eine erhöhte Arsenresistenz der Spirochäten zu vermuten ist, empfiehlt es sich, der ersten Injektion nach einem Abstand von etwa 7 Tagen eine zweite folgen zu lassen und nicht erst zu warten, bis ein Rückfall eintritt. Komplikationen mit anderen Krankheiten erschweren die rezidivfreie Heilung wesentlich.

Literatur.

Brault u. *Montpellier,* Note sur la présence du Spirille de la Fièvre Récurrente Nord-Africaine dans quelques liquides et excreta de l'organisme. Bull. Soc. Path., Bd. 7, 1914.

Breinl u. *Kinghorn,* Observ. on the animal reactions of the spir. of African Tickfever. Lancet, 1906.

Carter, Deutsche med. Wochenschr., 1879.

Castelli, Dei ceppi recidivi nella infezione sperimentale da spironema recurrentis. Boll. Ist. Sieroterap., Milanese 1917.

Dönitz, Die wirtschaftlich wichtigen Zecken. Leipzig, J. A. Barth. 1907.

Dutton u. *Todd*, The nature of human Tick-fever. Thompson Yates and Johnston Labor. Rep., 1905.

Eggebrecht, Febris recurrens. *Nothnagels* Handbuch d. spez. Path. u. Ther., Bd. 3.

Ehrlich u. *Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, J. Springer, 1910.

Gabritschewsky, Les bases de la sérothérapie de la fièvre recurrente. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1896.

Heidenreich, Klinische und mikroskopische Untersuchungen über den Parasiten des Rekurrensfiebers. Berlin, Aug. Hirschwald, 1877.

Hödlmoser, Das Rückfallfieber. Würzburger Abhandlungen, Bd. 6, 1906.

Jürgens, Das Rückfallfieber. Berliner klin. Wochenschr., 1918.

Karlinsky, Zur Ätiologie der Rekurrens. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31, 1902. — Zur Therapie des Rückfallfiebers. Wiener klin. Wochenschr., 1903.

Klemm, Behandlung von Rückfallfieber mit Salvarsan. Arch. f. Sch. u. Tr.-Hyg., Bd. 18, 1914.

Kleine u. *Eckard*, Über die Lokalisation der Spirochäten in der Rückfallfieberzecke (Ornithodorus moubata). Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr., Bd. 74, 1913.

R. Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1879. — Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881. — Über afrikanische Rekurrens. Berliner klin. Wochenschr., 1906.

Kolle u. *Schatiloff*, Deutsche med. Wochenschr., 1908.

Kudicke u. *Feldt*, Über Rezidivstammbildung und Immunität bei experimenteller Rekurrensinfektion der Mäuse. Arb. a. d. Inst. f. exp. Ther. u. d. Georg Speyerhause, H. 14, 1921.

Leboeuf u. *Gambier*, Sur deux cas de Spirochétose humaine observés à Brazzaville. Bull. Soc. Path. Ex., Bd. 11, 1918.

Levaditi u. *Roché*, Immunisation des spirilles de la tick-fever contre les anticorps. Mécanisme de la rechute. C. R. Soc. Biol., Bd. 68, 1907.

Lichtheim, Flecktyphus und Rückfalltyphus. Deutsche Klinik, Bd. 2, Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg.

Löwenthal, Serodiagnose, Seroprognose und Serotherapie bei Febris recurrens. Deutsche med. Wochenschr., 1897/98.

Metschnikoff, Über den Phagozytenkampf bei Rückfalltyphus. *Virchows* Archiv, Bd. 109, 1887.

Mühlens, Rückfallfieber-Spirochäten. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Nicolle, C. u. *Blanc*, Les spirilles de la Fièvre récurrente sont-ils virulents aux phases successives de leur évolution chez le Pou? C. R. Ac. Sc., Bd. 158, 1914.

Novy u. *Knapp*, Studies on Spir. Obermeieri and related organisms. Journ. of infectious diseases, Bd. 3, 1906.

Obermeier, *Virchows* Archiv, Bd. 47, 1869. — Berliner klin. Wochenschr., 1873. — Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1873.

Plaut u. *Steiner*, Über das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Rekurrenskranken. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg., Bd. 24, 1920.

Sergent u. *Foley*, De la période de latence du Spirille chez le Pou infecté de Fièvre récurrente. C. R. Ac. Sc., Bd. 159, 1914.

Sobernheim u. *Löwenthal*, Spirochätenkrankheiten. Handb. d. path. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Soulié, Bactériologie et cytologie du liquide cephalo-rachidien de deux cas de fièvre récurrente. C. R. Soc. Biol., Bd. 63, 1907.

Tictin, Zur Lehre des Rückfalltyphus. Zentralblatt f. Bakteriologie. Bd. 21, 1897.

Töpfer, Übertragung des Erregers des europäischen Rückfallfiebers durch die Kleiderlaus. Münchener med. Wochenschr., 1916. — Deutsche med. Wochenschr., 1918.

Toyoda, Über die Serumfestigkeit der Rekurrensspirochäten und die Heilung dieser Krankheit. Kitasato Arch. exp. Med., Bd. 4, 1920.

Ungermann, Züchtung der *Weil*schen Spirochäte, der Rekurrensspirochäte usw. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 51, 1918.

Weichbrodt, Rekurrensinfektionen bei Psychosen und experimentelle Untersuchungen über Rekurrensspirochäten. Deutsche med. Wochenschr., 1920. — Studien bei der Rekurrensinfektion zwecks Beeinflussung von Psychosen. Zeitschr. f. Imm.-Forschung, Bd. 33, 1921.

Wiener, Atypische Rekurrensfälle. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg., Bd. 21, 1917.

Wittrock, Beitrag zur Biologie der Spirochäte des Rückfallfiebers. Zeitschr. für Hyg. u. Inf.-Kr., Bd. 74, 1913.

Zettnow, Färbung und Teilung bei Spirochäten. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1906. — Geißeln bei Hühner- und Rekurrensspirochäten. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

45. VORLESUNG.

Spirochätenkrankheiten der Tiere.

Anhang: Rattenbißkrankheit.

1. Spirochätose der Gänse.

Bei Gänsen kommt eine seuchenhafte Krankheit vor, als deren Ursache im Jahre 1890 von *Saccharoff* die **Spirochaeta anserina** entdeckt wurde. Die Seuche scheint besonders in Rußland weit verbreitet zu sein, wird aber auch in anderen Ländern beobachtet. Sie ist z. B. in Tunis von *Ducloux* nachgewiesen worden. Die Tiere erkranken mit Fieber und werden sehr bald matt und somnolent. Durchfälle und Freßunlust führen zu rascher Abmagerung. Im weiteren Verlaufe der Krankheit treten schlaffe Lähmungen auf. Genesung kommt vor, doch ist die Mortalität sehr groß. Bei der Autopsie findet man die Leber verfettet und die Milz stark vergrößert, zum Teil mit Knötchen durchsetzt. Hatte die Krankheit einen mehr chronischen Verlauf, so ist eine Atrophie fast aller Organe nachweisbar. Die Erreger dieser Spirochätose sind im Blut oft schon vor Beginn des Fiebers, d. h. also während des Prodromalstadiums festzustellen. Sie nehmen rasch an Menge zu und bilden schließlich gegen Ende der Krankheit dichte Knäuel. Die Spirochaeta anserina ist in Größe, Beweglichkeit und Färbung von der Spirochaeta Obermeieri (s. S. 802) nicht zu unterscheiden. Die Krankheit kann von Tier zu Tier durch Verimpfung des Blutes übertragen werden. Die Inkubationszeit nach der experimentellen Infektion beträgt 12—36 Stunden. Auf welche Weise die natürliche Ansteckung stattfindet, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen, doch sind höchstwahrscheinlich Zecken (vielleicht Argas persicus) oder eine besondere Wanzenart die Überträger dieser Seuche. Außer Gänsen sind Enten und junge Hühner bei experimenteller Infektion für die Spirochäten empfänglich; ältere Hühner erkranken nur leicht. Säugetiere sind immun.

Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Gänsespirochätose haben ergeben, daß hier die gleichen Gesetze wie bei der Febris recurrens gelten. Nach dem Überstehen eines Anfalls, der selten von einem Rezidiv gefolgt ist, tritt eine langdauernde Immunität gegen die experimentelle und natürliche Infektion ein. Im Serum der immunisierten Gänse lassen sich spezifische Antikörper nachweisen, die im

Tierkörper als Schutzstoffe wirken und auch im Reagenzglase die Spirochäten schädigen. Das Immunserum wirkt außerdem agglutinierend, eine Tatsache, die *Gabritschewsky* als Ursache für die Entstehung der großen Häufchen während der Krise angesehen hat. Es gilt aber auch hier für die Agglutination das gleiche, was über die Agglomeration der Rekurrensspirochäten gesagt ist.

2. Hühnerspirochätose.

Die Hühnerspirochätose ist eine seuchenhafte Krankheit der Hühner, die in Brasilien, in Nord- und Südafrika, auch in Osteuropa einheimisch ist. Ihr Erreger, die **Spirochaeta gallinarum,** wurde von *Marchoux* und *Salimbeni* in Rio de Janeiro entdeckt. Die Symptome der Krankheit und die pathologisch-anatomischen Veränderungen gleichen den bei der Gänsespirochätose beschriebenen mit geringen Abweichungen, die wenig Bedeutung haben. Auch in der Morphologie und Biologie der Erreger beider Krankheiten bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

Fig. 106.



Schwarze Leghornhenne, an akuter Spirochaetosis leidend.

Die Hühnerspirochätose setzt mit hohem Fieber (42—43° C) ein, das erst kurz vor dem Tode subnormalen Temperaturen weicht. Die auffälligsten klinischen Symptome sind Durchfall und Somnolenz (Fig. 106). Als Nachkrankheit werden bei den genesenen Tieren häufig Schwäche und Lähmungen beobachtet; die Tiere sterben dann meist an Marasmus. Schon bald nach dem Ausbruch des Fiebers erscheinen die Spirochäten in großer Menge im Blut (Fig. 107 u. Taf. **59**, *Fig. 4*) und bilden dort mitunter Haufen. Auch diese Spirochätenart vermehrt sich durch Querteilung. Mit der Krisis verschwinden die Spirochäten teils unter dem Einfluß spirochätenlösender Antikörper, teils durch phagozytäre Vorgänge aus dem zirkulierenden Blut. Die natürliche und künstliche Infektion hinterläßt bei den überlebenden Tieren eine langdauernde, meist lebenslängliche Immunität. Die Krankheit läßt sich von kranken auf gesunde Hühner durch intramuskuläre Verimpfung von Blut übertragen. Am 1. Tage nach der Impfung findet man meist noch keine

Spirochäten im Blut, am 2. Tage sind sie spärlich, am 3. in großer Menge nachweisbar. Bis zum 4. oder 5. Tage, wo die Krankheit ihren Höhepunkt erreicht, nehmen sie an Zahl zu, um dann plötzlich zu verschwinden, wenn die Heilung eintritt. Ungefähr ein Drittel der Tiere erliegt der Infektion; bei den überlebenden erscheinen die Spirochäten nur selten wieder im Blute und auch dann nur wenige Tage nach dem Anfall.

Fig. 107.



Hühnerspirochäten. Tuschepräparat nach *Burri*.

Die natürliche Ansteckung gesunder Hühner erfolgt durch den Biß von Zecken, die zur Familie der Argas gehören. Es sind mehrere Argasarten als Zwischenwirte festgestellt, so in Afrika Argas persicus, in Cypern Argus reflexus, in Brasilien Argas miniatus. *Marchoux* und *Salimbeni* haben in Zecken, die sich durch Saugen spirochätenhaltigen Blutes infiziert hatten, noch nach 5 Monaten mikroskopisch die Spirochäten nachweisen können. Nach den Untersuchungen von *Marchoux* unterliegt es keinem Zweifel, daß sich die Spirochaeta gallinarum in den Argaszecken in ähnlicher Weise vermehrt, wie es *Koch* für die Spirochaeta Obermeieri und den Ornithodorus festgestellt hat, denn durch den Biß infizierter Zecken kann man die Krankheit auf gesunde Hühner übertragen. Die Inkubation beträgt 5—6 Tage. Außerhalb des Tierkörpers gehen die Spirochäten rasch zugrunde. Die Züchtung der Spirochaeta gallinarum gelingt ohne Schwierigkeit bei Anwendung des

von *Ungermann* für die Kultur der Rückfallfieberspirochäten erprobten Verfahrens (S. 804). Die Frage, ob die Spirochäten auf die Eier in infizierten Zecken übergehen, ist noch nicht spruchreif *(Ficker* und *Rosenblatt, v. Prowazek).*

Das Serum von Tieren, die einen Anfall überstanden haben, hat präventive und kurative Eigenschaften in gleichem Maße, wie es für das Rekurrensserum beschrieben wurde. Die in verschiedenen Ländern bei Hühnern vorkommenden Spirochäten zeigen untereinander nur geringfügige Unterschiede, etwa ebenso wie die verschiedenen Rekurrensspirochäten (s. d.), und gehören nach Ansicht der meisten Forscher zu einer Art.

Uhlenhuth, Levaditi und *Mc. Intosh* wiesen nach, daß Atoxyl in Dosen von 0·05—0·1 *g* schützende und heilende Kraft gegenüber der Hühnerspirochätose entfaltet, obwohl es die Spirochäten in vitro nicht nennenswert schädigt. *Uhlenhuth* und *Gross* studierten diese Wirkung des Atoxyls auf die Spirochäten näher und fanden in dem atoxylsauren Quecksilber ein noch wirksameres Mittel. Die Heildosis schwankte bei ihm zwischen 0·1—0·05 *g* pro Kilogramm Körpergewicht. Das Atoxyl wirkt, wie *Ehrlich* fand, dadurch, daß es im Organismus zu dreiwertigen Arsenverbindungen (Paraminophenylarsenoxyd) reduziert wird.

In systematischer Weise hat *Hata* unter *Ehrlichs* Leitung die Wirkung der aus dem Atoxyl durch Reduktionsprozesse nach den an späterer Stelle ausführlich besprochenen Grundsätzen hergestellten Arsenpräparate auf ihre therapeutische Wirkung bei experimenteller Hühnerspirillose untersucht. Das Verhältnis zwischen Heildosis und ertragener Dosis gestaltete sich beim Huhn folgendermaßen:

Atoxyl	0·03 : 0·06	= 1 : 2,
Arsazetin	0·03 : 0·1	= 1 : 3·3,
Arsenophenylglyzin	0·12 : 0·4	= 1 : 3·3,
Arsenylsaures Quecksilber	0·04 : 0·1	= 1 : 2·5,
Dioxydiamidoarsenobenzol	0·0035 : 0·2	= 1 : 58,
Amidophenylarsenoxyd	0·0015 : 0·03	= 1 : 20.

Die Behandlung wurde gewöhnlich am 2. Tage nach der experimentellen Infektion, wenn nur wenige Spirochäten im Blute nachweisbar waren, begonnen. Die Substanzen wurden intramuskulär injiziert. Es zeigte sich, daß bei ausreichender Dosis die Spirochäten schon am nächsten Tage aus dem Blute verschwanden und meist nicht wieder erschienen. Zweifellos wirken bei der chemotherapeutischen Heilung der Spirochätose der Hühner die Immunkörper, die auch bei der Spontanheilung dieser Krankheit eine Rolle spielen, mit. Der Ictus immunisatorius wird durch die zugrunde gehenden Spirochäten ausgelöst.

Diese Ergebnisse bildeten zusammen mit den bei der experimentellen Rekurrenserkrankung der Mäuse und Ratten gemachten Beobachtungen die Grundlage für die therapeutische Anwendung des Salvarsans bei der Kaninchensyphilis und der menschlichen Syphilis.

Wie die Untersuchungen von *Kolle, Hartoch* und *Rothermundt* gezeigt haben, ist die Hühnerspirochätose auch eine geeignete Krankheit, um die verschiedenen Quecksilberpräparate auf ihre therapeutische Wirksamkeit zu prüfen. Auch bei den in Wasser unlöslichen Präparaten kann an spirochäteninfizierten Hühnern der chemotherapeutische Koeffizient gut ermittelt werden.

3. Spirochätosen des Rindes, des Pferdes und des Schafes.

Die Rinderspirochätose wurde bis jetzt nur in Afrika beobachtet. Die sie verursachende Spirochäte gleicht morphologisch den eben beschriebenen, ist jedoch länger und breiter. Sie wurde von *Theiler* in Transvaal zufällig bei Rindern entdeckt, die an Texasfieber

oder Trypanosomiasis erkrankt waren, und ist seitdem verschiedentlich bei Rindern festgestellt worden. Die **Spirochaeta Theileri** ist in der Regel wohl ein harmloser Parasit, kann aber scheinbar unter Umständen auch eine fieberhafte Erkrankung hervorrufen. *Koch* wies in Zecken, die auf den Rindern in Ostafrika gefunden wurden, die Spirochäten im Ovarium und in den Gelegen nach.

Im Blute von Pferden wurden Spirochäten beobachtet von *Theiler* in Südafrika, von *Martin* in Französisch-Guinea und von *Story* in Britisch-Ostafrika, im Blute von Schafen von *Martoglio* und *Carpano* in Abessinien, von *Theiler* in Transvaal und von *Ziemann* in Kamerun. *Theiler* übertrug die Rinderspirochäten auf Schafe, *Dodd* die Pferdespirochäten auf Rinder und Schafe. Wenn auch nach diesen Versuchen die Pferde-, Rinder- und Schafspirochäten wahrscheinlich identisch sind, müssen doch noch exakte Beweise für die Richtigkeit dieser Annahme erbracht werden.

4. Kaninchenspirochätose.

Bei Kaninchen kommt eine chronisch verlaufende Infektionskrankheit vor, die durch entzündliche und ulzerierende Veränderungen am Genitalapparat gekennzeichnet ist und in deren weiterem Verlaufe sich zuweilen papulöse und zu Zerfall neigende Veränderungen an anderen Körperstellen zeigen. Erreger dieser Erkrankung ist eine der Spirochaeta pallida außerordentlich ähnliche Spirochäte, die Spirochaeta cuniculi.

Geschichtliches.

Von Jägern und Tierärzten ist schon seit längerer Zeit behauptet worden, daß eine syphilisähnliche Erkrankung, die sogenannte Hasen-Venerie, bei Feldhasen vorkommt, aber aus den bis zum Jahre 1912 in der Literatur enthaltenen Mitteilungen über sogenannte Syphilis der Hasen und Kaninchen läßt sich ein klares Bild über die Einheitlichkeit einer derartigen Erkrankung nicht gewinnen. Es wurden unter den beschriebenen Krankheitsbildern neben den unten genauer angegebenen Veränderungen der spezifischen Geschlechtskrankheit Befunde beschrieben, die auf Pseudotuberkulose, durch Nekrosebazillen hervorgerufene Geschwülste usw. schließen ließen. Immerhin geht aus den Mitteilungen aber hervor, daß bei Hasen und Kaninchen eine seuchenartige Erkrankung vorkommt, die im wesentlichen auf den Genitalapparat beschränkt ist. Ein spezifischer Erreger für die Erkrankung wurde zunächst nicht nachgewiesen.

Zu diesen Krankheiten gehört die schon 1874 von *Bollinger* beschriebene Seuche bei Feldhasen, die äußerlich durch eine starke Vergrößerung der Hoden und durch ulzerative Prozesse im Gebiete der Haut der Genitalregion charakterisiert wurde. Außer diesen äußerlich erkennbaren Veränderungen konnten bei der Sektion in Leber, Lunge und Mesenterialdrüsen knötchenförmige, prominierende Erosionen nachgewiesen werden, deren Zentren erweicht waren. Die jüngsten Entwicklungsstufen dieser Knötchen zeigten mikroskopisch eine Zusammensetzung aus kleinen rundlichen Zellen mit glänzenden Kernen, eingebettet in eine spärliche strukturlose Zwischensubstanz. Das Bild hatte Ähnlichkeit mit Miliartuberkulose oder Syphilis. Das Zentrum der größeren Knötchen bestand aus fettigkörnigem Detritus mit etwas kohlensaurem Kalk, kleinen Fettropfen und Myelinkugeln. *Bollinger* vermutete, daß es sich um eine epizootisch unter den Hasen auftretende, wahrscheinlich kontagiöse Krankheit handle und wollte für sie den Namen Syphilis oder Venerie beibehalten wissen.

Maier beschrieb den Sektionsbefund eines Feldhasen, der auf der Jagd erlegt und wegen sogenannter Hasenvenerie zum Verkauf und menschlichen Genuß nicht freigegeben war. Es handelte sich um ein großes, kräftiges, wohlgenährtes Tier, dessen Hoden etwa um das 4fache vergrößert waren. Am rechten Hoden befand sich ein 3 : 2 *cm* messendes, oval geformtes Ulkus mit unterminierten Rändern. Beim

Einschneiden in das Gewebe der Organe zeigte sich deren Parenchym in eine gelblich gefärbte, weichliche Masse verwandelt, in welcher eine besondere Struktur für das bloße Auge nicht erkenntlich war. Die Sektion der inneren Organe ergab makro- wie mikroskopisch keinen vom normalen abweichenden Befund. *Maier* fand im Hoden kleine Stäbchen und glaubte auf Grund des pathologisch-anatomischen Bildes den Fall als Wundinfektionskrankheit auffassen zu müssen.

1914 berichteten *Olt* und *Ströse* über eine Knotenseuche unter den Feldhasen. Außer Veränderungen an den Geschlechtsorganen wiesen die kranken Tiere Knoten in den Organen auf, deren Ätiologie nicht sichergestellt werden konnte.

Sustmann beschrieb 1919 dieselbe Krankheit für Kaninchen. Ebenso erwähnen *Fröhner* und *Zwick* in ihrem Lehrbuch eine Geschlechtskrankheit der Kaninchen mit infektiösem Charakter.

Nach der Entdeckung der Syphilisspirochäte durch *Schaudinn* begann die Erforschung der durch Verimpfung von menschlichem Syphilismaterial bei Kaninchen erzeugten Infektion mit Spirochaeta pallida. *Bertarelli, Uhlenhuth* und *Mulzer* haben im Jahre 1906 in einer ausgedehnten Versuchsreihe die Infizierbarkeit der Kaninchen mit der Spirochaeta pallida erwiesen. Später gelang *Kolle* und *Ritz* der Nachweis der spontanen Übertragung der Pallida-Infektion bei Kaninchen durch den Geschlechtsakt von infizierten Kaninchenböcken mit gesunden Weibchen.

Wie noch weiter gezeigt werden wird, ist die originäre Kaninchensyphilis pathologisch-anatomisch, in ihrem Verlaufe sowie durch biologische Versuche von dieser in Kaninchen fortgezüchteten menschlichen Syphilis durchaus abgrenzbar. Über Spirochätenbefunde bei den mit nichtmenschlichem Material geimpften Kaninchen haben zuerst *Bayonne* und *Ross* berichtet. Ihre Befunde sind aber zu spärlich, um irgendwelche Schlüsse über die Natur der Krankheit, die sie beobachteten, daraus zu ziehen. Die Untersuchungen über das Problem der originären Kaninchensyphilis begannen mit den Arbeiten von *Arzt* und *Kerl.*

Arzt und *Kerl* erhoben 1914 verschiedentlich Spirochätenbefunde bei Kaninchen, die direkt aus den Züchtereien kamen und mit menschlichem Syphilismaterial nachträglich nicht infiziert waren. Sie konnten 2 Affen mit dem vom spontan erkrankten Kaninchen stammenden Material nicht infizieren. Sie untersuchten in der Umgebung Wiens 853 Kaninchen auf das Vorkommen von spontanen Genitalveränderungen mit Spirochäten und fanden 26·9% davon infiziert. In einem Fall ist ihnen die künstliche Weiterverimpfung nach 27 Tagen geglückt. Sie konnten auf Grund ihrer wenigen Versuche nicht entscheiden, ob es sich um Tiere handelte, die bereits früher einmal mit menschlicher Syphilis infiziert wurden und nochmals in den Handel kamen, oder ob es bei Kaninchen eine am Genitale lokalisierte spontane Erkrankung gibt, als deren Erreger Spirochäten anzusprechen sind, die von der Spirochaeta pallida nicht zu unterscheiden sind. Für die erste Annahme sprach die Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen der spontanen Erkrankungen mit jenen, die von menschen-luischem Material herrühren. Gegen die Deutung als Infektion mit Spirochaeta pallida könnten die beiden negativen Affenversuche angeführt werden.

1920 berichtete *Arzt* abermals über Spirochätenbefunde in Genitalveränderungen ungeimpfter Kaninchen. Er hatte 1919 in Innsbruck einen Herd gefunden, bei dem 31% der erwachsenen Tiere mit Genitalveränderungen behaftet waren, in denen sich Spirochäten nachweisen ließen, die färberisch und mikroskopisch nicht von der Spir. pallida zu

unterscheiden waren. Dadurch, daß sich in Innsbruck nie jemand mit experimenteller Kaninchensyphilis beschäftigt hatte, gewann die Annahme eine große Wahrscheinlichkeit, daß es eine am Genitale lokalisierte spontane Erkrankung der Kaninchen gibt, als deren Erreger Spirochäten von einer der Spirochaeta pallida sehr ähnlichen, aber verschiedenen Art anzusprechen sind.

1919—1921 studierten *Kolle, Ruppert* und *Möbus* an großem Material die spontan beim Kaninchen vorkommende Geschlechtskrankheit. Sie suchten die Frage, ob es sich bei den Spontanerkrankungen der Kaninchen an den Genitalien, als deren Erreger eine Spirochäte angesprochen werden muß, um eine Krankheit sui generis oder um eine Infektion mit Spirochaeta pallida durch in den Handel gekommene, bereits einmal künstlich mit menschlicher Syphilis infizierte Kaninchen handelt, experimentell auf breitester Basis zu entscheiden. Es gelang ihnen, die Artverschiedenheit der beiden Spirochäten namentlich durch zahlreiche Impfungen mit dem im Kaninchen durch künstliche Übertragung fortgezüchteten Stamm von Spirochaeta cuniculi einerseits und mit Spirochaeta pallida (Stamm *Bertarelli*) andrerseits auf die mit den homologen und heterologen Stämmen infizierten Tiere vice versa (sog. Kreuzimpfungen) sicher zu beweisen. Ferner zeigte sich bei zahlreichen Tierimpfungen, daß die klinischen Erscheinungen, die Primäraffekte und der Verlauf beider Krankheiten verschieden sind.

Die spontane Kaninchensyphilis ist nach den bis jetzt vorliegenden Mitteilungen in England, Deutschland, Österreich, Holland und Frankreich verbreitet. In Deutschland wurde sie in Wien, Innsbruck, Frankfurt a. M., Berlin, Hamburg, Marburg und Blindham festgestellt. In der Umgebung Frankfurts ist die Seuche so verbreitet, daß es nur einer Aufforderung an die Kaninchenaufkäufer bedarf, um zu frisch infizierten Tieren zu gelangen. Der Laie als Kaninchenzüchter bezeichnet die für spontane Kaninchenspirochätose charakteristischen Veränderungen der Genitalien als „Überhitzung“; er versteht darunter eine durch zu häufigen Geschlechtsakt hervorgerufene Entzündung des Genitalapparates.

Ätiologie.

In den primären Krankheitsprodukten findet sich, wie schon erwähnt, regelmäßig in ziemlich großen Mengen eine der Spirochaeta pallida durchaus gleiche und von ihr durch kein Verfahren differenzierbare Spirochäte, die als **Spirochaeta cuniculi** zu bezeichnen ist. Die Bewegungen, bei denen die eng gewundenen Spirochäten fast unverändert bleiben, unterscheiden sich nicht von denen der Spirochaeta pallida. Färberisch ist die Spirochaeta cuniculi nach den Methoden von *Becker, Fontana, Ruppert* und *Giemsa* gut darstellbar. Auch in Schnitten ist sie nach der von *Jahnel* angegebenen Methode zu färben und durchaus der Spirochaeta pallida ähnlich.

Nicht nur in den primären Lokalisationen der Erkrankung, sondern auch in den im sekundären Stadium zuweilen auftretenden Papeln und Erosionen, die sich an der Schnauze und gelegentlich auch an anderen Körperteilen — After, Augen, Nase, Nasenseptum — zeigen, treten die Spirochäten auf.

Die natürliche Infektion kommt durch den Geschlechtsverkehr zustande, kann aber sicher gelegentlich auch durch den Biß der Tiere, wenn sie an Maul oder an der Nase Papeln haben, erfolgen. Setzt man gesunde Kaninchenböcke oder -weibchen mit infizierten Tieren, die Erosionen oder Papeln an den Genitalien haben, zusammen, so erkranken sie nach einer Inkubation von 60—120 Tagen. Die primären Erosionen halten sich ohne Behandlung außerordentlich lange an den Genitalien

und am Maul. Künstlich läßt sich die Infektion durch Verreiben von spirochätenhaltigem Material in die Schleimhäute, namentlich die Genitalschleimhäute, übertragen. Wenn man die letzteren vor der Infektion mit Glaspapier leicht ritzt, erkranken 80—100% nach einer Inkubationszeit von 20—70 Tagen. Auch durch Einimpfung infektiöser Hautstückchen oder Injektion von Preßsaft ist die Krankheit übertragbar. Es konnten jedoch bei dieser Art der Überimpfung von *Kolle, Ruppert* und *Möbus* nie solche Primäraffekte wie mit Spirochaeta pallida erzielt werden; die infolge der Infektion auftretenden Erscheinungen bestanden vielmehr außer in einem leichten Infiltrat in feiner Schuppenbildung und schuppenförmiger Abblätterung der Epidermis des Skrotums. Spirochäten konnten in solchen Veränderungen der Haut nach der charakteristischen Inkubation nachgewiesen werden.

Beim Verlauf der Erkrankung, der sich am besten bei künstlich infizierten Tieren verfolgen läßt, sind zwei Perioden zu unterscheiden, die Periode der Primärerkrankung und die der Generalisierung. Drei Wochen nach der Infektion pflegen sich die ersten lokalen Veränderungen einzustellen. Zwischen Vorhaut und Penis wird wässeriges Sekret sezerniert, in dem sich in vielen Fällen, aber nicht immer, vereinzelte Spirochäten nachweisen lassen. Das Sekret wird nach 2 bis 3 Wochen schleimig-eitrig, an der Vorhaut und am Vaginarand treten feine hirsekorngroße Geschwüre auf. Vorhaut und Vagina sind gerötet und geschwollen. Im vorgeschrittenen Stadium erreicht die Schwellung ein drei- bis vierfaches des Normalzustandes. Im weiteren Verlauf werden die Geschwüre trockener, es bilden sich kleine Schuppen, die leicht abblättern. Die veränderten Geschlechtsteile bleiben aber dabei weiterhin geschwollen und gerötet. In solchen Veränderungen findet man stets Spirochäten. Im Anfangsstadium sind sie seltener, mit dem Vorschreiten der Erkrankung lassen sie sich häufiger nachweisen, und auf dem Höhepunkt der Erkrankung fällt es nicht schwer, in jedem Gesichtsfeld eines Dunkelfeldpräparates zahlreiche Spirochäten zu sehen. Wie sich in Schnitten durch die Vagina spontan erkrankter Kaninchen erkennen läßt, sitzen die Spirochäten ganz oberflächlich direkt unter der äußersten Hautschicht — im Gegensatz zu der Spirochaeta pallida im Kaninchen, die tief in das Gewebe eindringt.

Das Stadium der Generalisierung des Virus kennzeichnet sich durch das Auftreten von Papeln am After, an der Schnauze und an verschiedenen Teilen des Kopfes, namentlich in der Nähe der Nase. Die Papeln sind flache, trockene Erhebungen der Haut bzw. der Übergangsfalten; entstehen sie auf behaarten Stellen des Kopfes, so fallen die Haare aus. Im späteren Verlauf bilden sich kleine Erosionen auf der Spitze der Papeln, bei deren Anstechen sich ein seröses, zahlreiche Spirochäten enthaltendes Sekret entleert. Nach zwei- bis dreiwöchigem Bestehen pflegen die Papeln sich unter Bildung von kleinen Schuppen zurückzubilden und einzutrocknen. Die Infiltration in ihrer Umgebung ist nur gering. Die Spirochäten lassen sich in den oberflächlichen Schichten meist leicht nachweisen; entfernt man die beim Eintrocknen auftretenden Schuppen, so kann man sie, wenn auch nur in geringer Zahl, so doch regelmäßig in der austretenden serösen Flüssigkeit feststellen.

Von manchen Autoren ist die Ansicht geäußert worden, daß die jetzt beobachtete spontane Kaninchenspirochätose nichts anderes wäre,

als eine modifizierte Form spontan übertragener menschlicher Syphilis. Diese Forscher gehen von der Auffassung aus, daß, nachdem seit 1906 in zahlreichen Laboratorien Kaninchen mit menschlichem Material infiziert sind, dadurch eine Verbreitung der menschlichen Syphilis bei Kaninchen zustande gekommen sei, namentlich nachdem *Kolle* und *Ritz* nachgewiesen haben, daß die Übertragung der menschlichen, in Kaninchen fortgezüchteten Syphilis auch auf natürlichem Wege bei Kaninchen erfolgen kann. Wenn diese Annahme auch bis zu einem gewissen Grade plausibel erscheinen könnte, so sprechen doch wichtige Gründe gegen ihre Richtigkeit. Vor allem ist die Form der Primäraffekte eine andere. Auch ist bisher niemals die für die durch menschliche Spirochäten hervorgerufene Kaninchensyphilis so charakteristische Keratitis bei den mit spontaner Kaninchenspirochätose behafteten Tieren beobachtet worden. Es läßt sich aber, wie *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* zeigten, durch sogenannte „Kreuzimpfungen“ die biologische Verschiedenheit der Spirochaeta pallida und der Spirochaeta cuniculi nachweisen. Es ist eine allgemein anerkannte, zuerst von *Truffi*, *Tomasczewski*, *Uhlenhuth*, *Mulzer* und dann in einer großen Versuchsreihe, die sich auf mehrere hundert Tiere erstreckte, von *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* erwiesene Tatsache, daß mit menschlicher Lues infizierte Tiere niemals unter Entwicklung typischer Primäraffekte, wie sie bei 80% der erstmalig infizierten Tiere entstehen, erkranken, wenn sie mit Spirochaeta pallidahaltigem Material später als 120 Tage nach der ersten Infektion nachinfiziert werden.

Die kreuzweise ausgeführten Nachimpfungen mit Material, das einerseits die Spirochaeta pallida (Truffistamm), andrerseits die Spirochaeta cuniculi von spontan oder experimentell infizierten Tieren enthielt, ergaben bei Kaninchen, die mit den betreffenden Stämmen infiziert waren, daß die mit menschlichem Syphilismaterial geimpften Tiere mit der Spirochaeta cuniculi, die mit der Spirochaeta cuniculi geimpften mit der Spirochaeta pallida unter Hervorrufung der für jede Spirochätenart charakteristischen Primäraffekte in 80—85% infiziert werden konnten. Bei korrespondierenden Kontrollversuchen mit den homologen Stämmen blieb die Infektion aus. Es ist dadurch auf breiter biologischer Basis in großen Versuchsreihen die Artverschiedenheit der beiden Spirochätenarten sicher bewiesen. Die in Züchtereien vorkommende spontane Kaninchensyphilis ist demnach verschieden von der durch Verimpfung menschlichen Materials erzeugten Kaninchensyphilis. Sie muß als Krankheit sui generis aufgefaßt werden. Dafür spricht auch die Feststellung von *Levaditi* und seinen Mitarbeitern, daß die Übertragung der originären Kaninchenspirochätose auf den Menschen nicht möglich ist.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Da bei Kaninchen nicht selten Bißwunden und sonstige Verletzungen am Genitalapparat vorkommen, die mit Entzündungen und Geschwürsbildung einhergehen, ist zur Stellung der endgültigen Diagnose der Nachweis der Spirochäten erforderlich. Am leichtesten gelingt dieser bei Anwendung des Dunkelfelds. Differentialdiagnostisch ist von der spontanen Kaninchenspirochätose die vom Menschen auf das Kaninchen übertragene, echte Menschensyphilis zu unterscheiden. Die Verschieden-

heit beider Krankheiten wurde, wie bereits erwähnt, von *Kolle, Ruppert* und *Möbus* sicher bewiesen. Die Differenzierung ihrer Erreger ist zwar mit den gebräuchlichen mikroskopischen Untersuchungsmethoden und Färbeverfahren nicht sicher möglich, die Verschiedenheit tritt aber meistens zutage, wenn man die nach der Infektion sich entwickelnden pathologischen Veränderungen miteinander vergleicht. Bei der spontanen Kaninchenspirochätose treten nie die typischen harten Schanker mit den derben Infiltraten auf, die wir bei Übertragung der im Kaninchen fortgezüchteten menschlichen Syphilis zu sehen gewohnt sind. Die nach experimenteller Infektion von exzidierten Stückchen oder von Preßsaft an den Schleimhäuten auftretenden Primäraffekte sind bei spontaner Kaninchenspirochätose viel kleiner, weniger saftreich und viel weicher als die nach der Verimpfung des menschlichen Passagevirus erzielten Primärsklerosen. An der Skrotalhaut entstehen nur schuppende Infiltrate.

Behandlung. Die Arsenobenzolderivate sind spezifische Heilmittel für Kaninchen, die spontan an Spirochätose erkrankt sind. Durch Gaben von 0·04 bis 0·06 *g* Silbersalvarsannatrium auf 1 *kg* Körpergewicht lassen sich chronisch mit Spirochaeta cuniculi infizierte Kaninchen stets heilen. Die geheilten Tiere können mit infektiösem Material von neuem infiziert werden. Eine Immunität tritt also durch das Überstehen der Krankheit nicht ein.

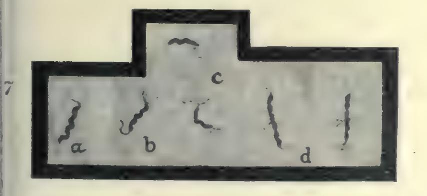
5. Spirochäten bei Mäusen.

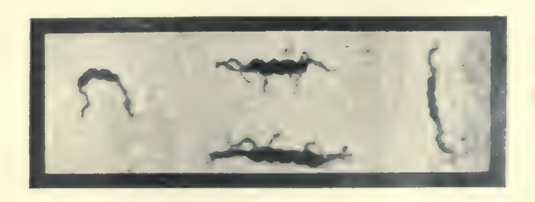
Die Frage, ob die sogen. **Mäusespirochäte** (Spirochaeta muris), die im Blute von weißen und auch grauen Mäusen als harmloser Schmarotzer in unseren Breiten vielfach angetroffen wird (Taf. 58, *Fig. 7 u. 8*), den Spirochäten zuzurechnen ist, ist noch nicht spruchreif. Nach den Feststellungen von *M. Zuelzer* trägt dieser stark bewegliche Parasit an den Enden ein aus feinsten Geißeln zusammengesetztes Geißelbüschel und bei Exemplaren, die kurz vor der Querteilung stehen, in der Mitte rings um den Körper einen Kranz von Geißeln, die nach vollzogener Teilung an den Tochterparasiten zu einem endständigen Geißelbüschel verkleben. Das würde dafür sprechen, daß diese Parasiten zu den Spirillen, also zu den Bakterien gehören. Auch der Spirochaeta morsus muris (s. S. 825) wäre vielleicht, wenn sich bei ihr das gleiche Verhalten ergeben sollte, eine Sonderstellung außerhalb des Genus Spirochaeta zuzuweisen *(M. Zuelzer).*

Rattenbißkrankheit.

Zu den pathogenen Spirochäten gehört, wie durch die Untersuchungen von *Futaki, Takaki, Taniguchi* und *Osumi, Kitakawa, Ishiwara, Ohtawara* und *Tamura* festgestellt wurde, auch der Erreger der besonders in Japan, aber auch auf Ceylon, in England und Italien vorkommenden Rattenbißkrankheit (Sodoku). Wie schon der Name sagt, wird die Erkrankung durch den Biß infizierter Ratten gelegent-

Spirochäten der afrikanischen Rekurrens. Nach *Koch* und *Zettnow*.
1 und *2*: Geißeln. — *3*: Querteilungsfiguren im Rattenblut. *4*, *5* und *6*: Spirochäten, nach der Querteilung zusammenliegend.





Mäusespirochäten.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

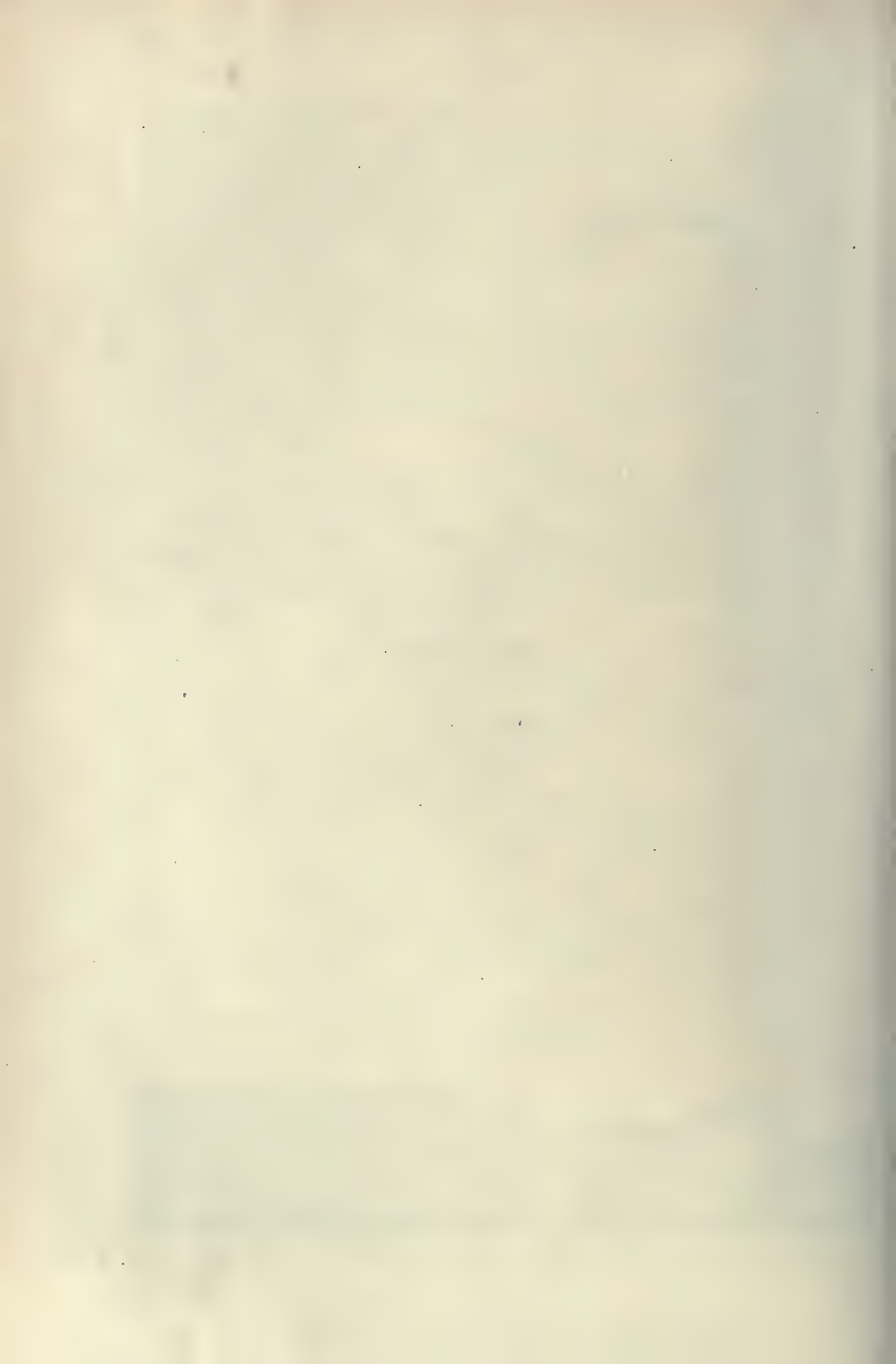
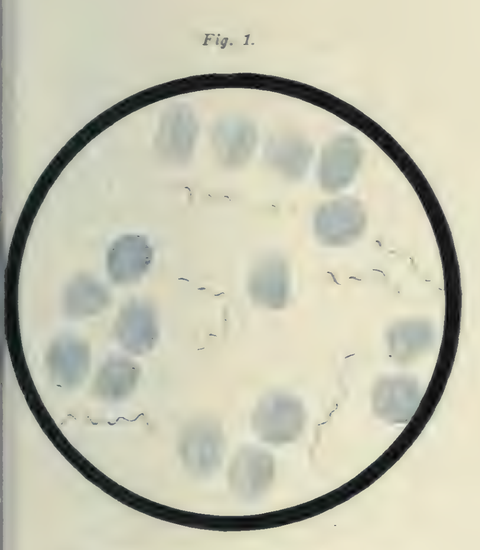
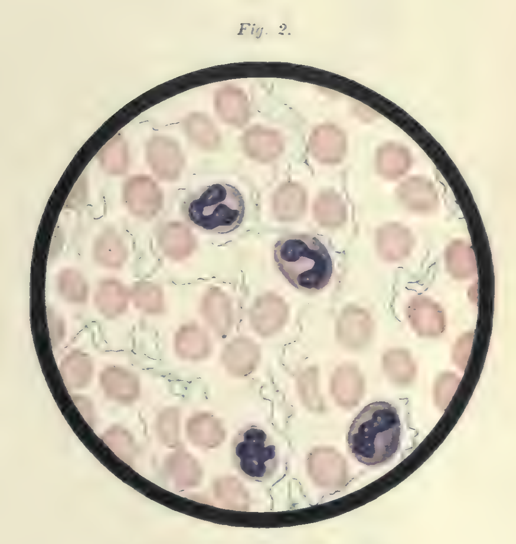


Fig. 1.



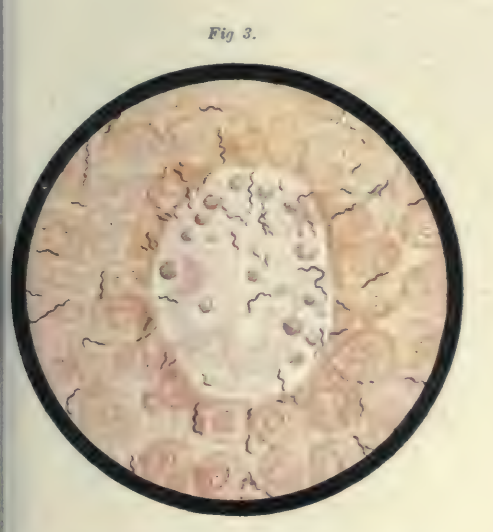
Rekurrensspirochäte im menschlichen Blut.

Fig. 2.



Rekurrensspirochäte im Mäuseblut.

Fig 3.



Schnitt durch Leber.
Rekurrensspirochäten. (Gefärbt nach *Levaditi*)

Fig. 4.



Hühnerspirochäten im Ausstrichpräparat aus Herzblut. Färbung mit Gentianaviolett.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



lich auch auf den Menschen übertragen. Nach einem meist 1—3 Wochen dauernden Inkubationsstadium kommt es plötzlich im Bereich der in der Zwischenzeit meist abgeheilten Bißwunde zu Rötung, Schwellung und Geschwürsbildung mit gleichzeitiger Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen. Die Körpertemperatur steigt sehr rasch auf 40° und höher. Gleichzeitig erscheint auf der ganzen Körperoberfläche ein erythematöses oder papulöses Exanthem. Die Patienten klagen besonders über Schmerzen in Muskeln und Gelenken. In schwereren Fällen werden auch Albuminurie, Delirien, Sopor, Koma beobachtet. Nach einigen Tagen kontinuierlichen Fiebers tritt meist kritischer Temperaturabfall ein, dem aber nach einigen fieberfreien Tagen oder Wochen ein neuer Anstieg folgt. Diese mit einem jedesmaligen erneuten Aufflackern der Krankheitserscheinungen verbundenen Rezidive können sich bei unbehandelten Kranken jahrelang in unregelmäßigen Abständen häufig wiederholen. Die Prognose der Erkrankung ist im allgemeinen gut: die Mortalität beträgt etwa 10%. Die Todesfälle, welche unter den Erscheinungen des Kollapses oder schwerer Sepsis erfolgen, treten gewöhnlich schon während des ersten Anfalls ein. Bei der Obduktion ist vor allem eine Hyperämie der Pia mater im Bereich des Rückenmarks und eine Vermehrung der Spinalflüssigkeit festzustellen. Die parenchymatösen Organe, vor allem Nieren und Nebennieren, zeigen einen außerordentlichen Blutreichtum, gelegentlich auch kleinere hämorrhagische Herde.

Ogata hat zuerst die Krankheit durch den Biß infizierter Ratten auf Meerschweinchen übertragen. Wie neuerdings besonders *Futaki, Ishiwara* und ihre Mitarbeiter nachwiesen, kann die Krankheit auch durch subkutane oder intraperitoneale Injektion von Organemulsionen (Lymphdrüsen, Gehirn, Nebennieren) auf Meerschweinchen, Murmeltiere, Ratten und Mäuse unbegrenzt weiter übertragen werden. Bei Meerschweinchen verläuft die Infektion stets tödlich, während Ratten und Mäuse zwar erkranken, sich aber nach einiger Zeit wieder erholen. Auch Affen sind für die Rattenbißkrankheit empfänglich; die Infektion zeigt hier einen ähnlichen Verlauf wie beim Menschen (*Ishiwara*. *Kitakawa*).

Die von *Futaki, Takaki, Taniguchi* und *Osumi* bei einer Anzahl von menschlichen Erkrankungsfällen während des Fieberstadiums und bei etwa 3% der Hausratten (Mus decumanus) in Japan vor allem im Blute und in den vergrößerten Lymphdrüsen erstmals nachgewiesene Spirochäte, **Spirochaeta morsus muris** ist dicker als die Spirochaeta pallida, aber zarter als die Rekurrensspirochäte. Sie ist sehr gut beweglich, färbt sich leicht mit Anilinfarbstoffen, vor allem mit *Giemsa*scher Lösung, und besitzt gewöhnlich zwei endständige Geißeln, aber keine undulierende Membran. Die Zahl der Windungen schwankt zwischen 2 und 19, beträgt jedoch gewöhnlich nur 3 bis 4. Im Blute wurden vorwiegend die kleineren, in den Geweben die längeren Formen gefunden. Bei den experimentell infizierten Versuchstieren konnten die Mikroben nach einer gewissen Inkubationszeit im Blut und in den Organen regelmäßig nachgewiesen werden. Auch die Züchtung auf künstlichen Nährböden ist gelungen. Da die Spirochäten beim erkrankten Menschen in den entzündlichen Krankheitsprodukten und im Blute meist nur in geringer Anzahl vorhanden und deshalb schwer nachzuweisen

sind, empfiehlt es sich, zur Sicherung der Diagnose Drüsensaft oder Emulsionen von exzidierten Hautstückchen auf Meerschweinchen oder besser noch auf Mäuse zu verimpfen. Nach einem in der Regel 5 bis 14 Tage, selten länger währenden Inkubationsstadium sind, falls es sich tatsächlich um Rattenbißkrankheit handelte, im Blute der Versuchstiere die Spirochäten in größerer Menge nachzuweisen.

Die Behandlung der Rattenbißkrankheit war früher rein symptomatisch; verschiedenartige Mittel, u. a. Chinin, aber auch Arsenikalien, wie Kalium arsenicosum, wurden ohne nennenswerten Heilerfolg angewandt. Nachdem aber *Frugoni* im Jahre 1911 eine günstige Wirkung des Atoxyls beobachtet hatte, wurde auf Veranlassung von *Hata* zuerst in Japan Salvarsan mit ausgezeichnetem Erfolg angewandt. Die weitere Erprobung hat diese Angaben bestätigt (*de Lange* und *Wolff* u. a.). *Futaki, Ishiwara* und ihre Mitarbeiter konnten neuerdings auch im Tierversuch ein rasches dauerndes Verschwinden der Spirochäten aus dem Blut der infizierten Mäuse und Ratten unter der Wirkung des Salvarsans feststellen.

Nach einem Krankheitsfall, den *Vorpahl* als klinisch typisch beschrieb, hat es, obwohl der Nachweis der Spirochäten im Blutausstrich nicht gelang, den Anschein, als ob die Rattenbißkrankheit auch in Deutschland vorkommt.

Literatur.

Fröhner und *Zwick,* Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. 8. Aufl., Bd. 2. Stuttgart, F. Enke, 1920/21.
Olt und *Ströse,* Wildkrankheiten und ihre Bekämpfung. 1914.
Bollinger, Virchows Archiv, Bd. 59.
Meier, Dermatologische Zeitschr., 1903.
Roß, The history of the parasite of syphilis. Brit. med. Journ., 1914. — The transfer of the intercellular parasites of rabbit syphilis to monkeys. Ebenda 1918.
Arzt und *Kerl,* Weitere Mitteilungen über Spirochätenbefunde beim Kaninchen. Wiener klin. Wochenschr., 1914.
Arzt, Spirochätenbefunde in Genitalveränderungen ungeimpfter Kaninchen. Derm. Zeitschr., 1918.
Jakobsthal, Derm. Wochenschr., 1920.
Scherenschewsky, Berliner klin. Wochenschr., 1920.
Kolle, Ruppert und *Möbus,* Untersuchungen über das Verhalten von Spirochaeta cuniculi und Spirochaeta pallida im Kaninchen. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 135.
Klarenbeck, Experimentelle Untersuchung mit einer beim Kaninchen spontan vorkommenden und dem Treponema pallidum ähnlichen Spirochäte. Zentralblatt für Bakt., Bd. 86.
Borrel, Cils et division transversale chez le spirille de la poule. Comptes rendus soc. biolog., Bd. 60, 1906.
Borrel u. *Marchoux,* Argas et spirilles. Ebenda, Bd. 58, 1905.
Cantacuzène, Recherches sur la spirillose des oies. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899.
Ducloux, Sur la spirillose des oies. Bull. de la soc. centrale de méd. vétér., 1903.
Ehrlich u. *Hata,* Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, J. Springer, 1910.
Gabritschewsky, Beiträge zur Pathologie und Serotherapie der Spirochäteninfektionen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898.
Kolle, Hartoch, Rothermundt und *Schürmann,* Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Laveran, Sur la spirillose des bovidés. Compt. rend. de l'Acad. des Sc., T. 136, 1903.
Levaditi, Contribution à l'étude de la spirillose des poules. — Les anticorps contre les spirilles de la septicémie des poules. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 18, 1904.
Levaditi u. *Mc. Intosh,* L'influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le Spirillum gallinarum. Compt. rend. soc. biolog., Bd. 62, 1907.

Marchoux u. *Salimbeni*, La spirillose des poules. Annales de l'Institut Pasteur, T. 17, 1903.
Sobernheim, Geflügelspirochäte. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
Mühlens, Andere zum Teil als pathogen geltende Spirochäten. Ebenda.
v. Prowazek, Morphologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühnerspirochäten. Arb. aus d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 23.
Saccharoff, Spirochaeta anserina et la septicémie des oies. Annales de l'Inst. Pasteur, T. 5, 1891.
Cl. Schilling, Immunität bei Protozoeninfektionen. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
Theiler, Spirillosis of cattle. Journ. of comp. pathol. and therap., 1903 u. 1904. — Transmission and inoculability of spirillum Theileri. Proc. royal soc. London 1905.
Uhlenhuth u. *Gross*, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner. Arb. aus d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 27, 1907.
Wladimiroff, Immunität bei Spirochätenerkrankungen. Handbuch der pathog. Mikroorg., 1. Aufl., Bd. 4, 1904.
Zuelzer, Biologische und systematische Spirochätenuntersuchungen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921.
Kolle & Ruppert, Die chemotherapeutische Differenzierung von Spirochaeta pallida und Spirochaeta cuniculi in Kaninchen. Med. Klinik, 1922.
Levaditi, *Marie* und *Isaïcu*, Recherches sur la spirochétose spontanée du lapin. C. r. Soc. Biol. Bd. 85, 1921.
Levaditi, *Marie* und *Nicolau*, Virulence pour l'homme du spirochète de la spirillose spontanée du lapin. C. r. Acad. des Sc. Bd. 172, 1921.
Miyake, Rattenbißkrankheit. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., Bd. 5, 1899.
Ogata, Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Universität Tokyo. Bd. 9, 1911 und Bd. 11, 1914.
Hata, Salvarsantherapie der Rattenbißkrankheit in Japan. Münch. med. Wochenschr. 1912.
Futaki, *Takaki*, *Taniguchi* und *Osumi*, Spirochaeta morsus muris n. sp., the cause of rat-bite fever. Journ. of exp. Med., Bd. 23, 1916 und Bd. 25, 1917.
Kitakawa, Spirochaete found in cases of rat-bite disease. Saikin Gaku Zasshi, 1916.
Ishiwara, *Ohtawara* und *Tamura*, Experimental rat-bite fever. Journ. of exp. Med., Bd. 25, 1917.
De Lange und *Wolff*, Rattenbeetkoorts (Sodoku). Nederl. Tijdschr. voor Genesk., Bd. 65, 1921.
Vorpahl, Rattenbißkrankheit in Deutschland. Münch. med. Wochenschr., 1921.

46. VORLESUNG.

Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus).

Anhang: Siebentagefieber.

Geschichtliches.

Mit dem Namen „*Weil*sche Krankheit“ wird eine akute Infektionskrankheit bezeichnet, die in unseren Gegenden in den Sommermonaten hier und dort entweder sporadisch oder in Form kleinerer Epidemien auftritt und vorwiegend junge Leute befällt. Sie ist wohl identisch mit dem von *Griesinger* 1852 in Kairo beobachteten, von *Kartulis* und *Diamantopulos* genauer klinisch studierten biliösen Typhoid. Auf den eigentümlichen Symptomenkomplex, der die Krankheit charakterisiert (Ikterus, Milztumor und Nephritis), hat zuerst *Weil* 1886 hingewiesen. Im folgenden Jahre wurde der infektiöse Ikterus als besondere Infektionskrankheit von *Fiedler* aufgestellt.

Die in der Literatur beschriebenen Ikterusepidemien ließen mehrfach einzelne charakteristische Züge des Krankheitsbildes vermissen; nach unseren heutigen Kenntnissen vom Wesen dieser Erkrankung ist es aber trotzdem nicht zweifelhaft, daß es sich auch bei ihnen um *Weil*sche Krankheit gehandelt hat. Derartige Epidemien von „katarrhalischem Ikterus“ wurden häufig bei Soldaten beobachtet; so sollen im Sezessionskriege 1861—1865 über 70 000 Mann an dieser Krankheit gelitten haben. Eine kleinere Epidemie (744 Erkrankungen) wurde 1871 bei dem I. Bayerischen Armeekorps in Frankreich beobachtet.

Während des Krieges 1914—1918 sind Erkrankungen an Icterus infectiosus auf verschiedenen Kriegsschauplätzen in gehäufter Form vorgekommen. Als Kriegsseuche hat die *Weil*sche Krankheit indes keine Rolle gespielt. Wohl aber haben die bei dieser Gelegenheit ausgeführten ätiologischen Forschungen zur Auffindung des Erregers geführt. Es gelang auch die Übertragung der Krankheitserreger auf Tiere, bei denen ein dem menschlichen infektiösen Ikterus ähnliches Krankheitsbild erzeugt wird. So war der Nachweis erbracht, daß die *Weil*sche Krankheit eine durch ein spezifisches Virus hervorgerufene echte Infektionskrankheit ist.

Krankheitsverlauf.

Der charakteristische **Verlauf der *Weil*schen Krankheit** ist folgender: Nach einer Inkubationszeit, die mindestens 7 Tage dauert, beginnt die Krankheit ohne weitere Prodromalerscheinungen, meist von Schüttelfrost eingeleitet, mit heftigem Fieber, Kopfschmerz, Gehirnkongestionen, schweren allgemeinen und gastrischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle) und vermehrtem Durstgefühl. Sehr bald, meist schon am 2. Tage, treten heftige Muskelschmerzen, namentlich in den Waden, auf, die oft wochenlang anhalten. Am 3.—7. Tage stellt sich infolge von Gallenstauung Ikterus ein, der in der Regel

mit Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Leber verbunden ist. Auf der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, namentlich auf den Konjunktiven entstehen gleichzeitig kleine Blutungen (Ekchymosen). Das Fieber hat einen typischen Verlauf, hält gewöhnlich 8—12 Tage an und fällt dann staffelförmig ab. Bei etwa $^2/_5$ der Fälle tritt nach einer 5—8tägigen fieberfreien Periode ein erneuter Anstieg der Temperatur ein, der aber meist nur von kurzer Dauer und geringer Intensität ist. Fast regelmäßig wird Albuminurie beobachtet. Der Harn ist an Menge anfangs vermindert, eine Zeit lang gallenfarbstoffhaltig, zuweilen auch bluthaltig. Die Milz ist in der Mehrzahl der Fälle, besonders im Anfang der Krankheit, geschwollen und erreicht häufig eine beträchtliche Größe. Herpes, Erytheme der Haut und starkes Hautjucken gehören zu den gewöhnlichen Begleiterscheinungen (Taf. **60**, *Fig. 1*), ferner werden Nasenbluten und Anginen häufig beobachtet. Die Rekonvaleszenz geht langsam vor sich.

Die Krankheit verläuft aber keineswegs immer unter dem soeben geschilderten Bilde, vielmehr sind die Symptome in den einzelnen Fällen und bei den verschiedenen Epidemien sehr ungleichartig. Den völlig ausgebildeten *Weil*schen Symptomenkomplex findet man meist nur auf der Höhe der Epidemie bei Leuten, die während des Inkubationsstadiums größeren Anstrengungen ausgesetzt waren. Jedes einzelne Symptom, sogar die das Leiden am meisten charakterisierende Gelbsucht kann gelegentlich fehlen. Anstatt der letzteren treten manchmal an Pruritus und Scharlach erinnernde Hautausschläge auf.

Obduktionsbefund.

In der Regel nimmt die Krankheit einen gutartigen Verlauf. In den Fällen, in denen sie zum Tode führt, wird als wichtigstes **Sektionsergebnis** eine intensive Gelbfärbung aller Körpergewebe festgestellt. Die Leber ist meist deutlich geschwollen. Der Grund hierfür ist aber, wie *Beitzke* feststellte, nicht eine Stauung in den großen Gallenwegen, sondern die in der Quellung einer Anzahl von Leberzellkernen sich deutlich verratende Schädigung des Lebergewebes und das an dem Sichtbarwerden der perikapillären Lymphräume erkennbare Ödem, das als toxisches Ödem aufzufassen ist. In Haut und Schleimhäuten, besonders denen des Magendarmkanals und der Atemwege, sieht man mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen, die auf eine ausgebreitete toxische Schädigung der Haargefäße schließen lassen. Gleiche Blutungen finden sich oft auch im Peri- und Endokard, in der Nierenbeckenschleimhaut, in den Hirnhäuten und im Milzgewebe. Die Milz ist entweder gar nicht oder nur in geringem Grade vergrößert. Besonders schwere Veränderungen sind an den Nieren nachweisbar. Sie sind stark vergrößert, von grüngelber Farbe und bieten durch die unregelmäßigen, dunkelroten Flecken an der Oberfläche einen sehr charakteristischen Anblick. Das Nierengewebe läßt in ungewöhnlich starkem Grade trübe Schwellung, nicht selten auch Hämorrhagien erkennen. Verfettungen fehlen. In der Körpermuskulatur finden sich, abgesehen von punkt- und strichförmigen kleinen Blutungen, zahlreiche eigenartige kleine Entartungsherde, die die im Krankheitsverlauf auftretenden heftigen Muskelschmerzen — besonders in den Waden — völlig erklären. Häufig zeigen sich, worauf auch schon *Hecker* und *Otto* hinwiesen, Schwellungen der Halslymphdrüsen. Nach dem pathologisch-anatomischen Befund handelt es sich also um eine septische

Allgemeininfektion, die ihr besonderes Gepräge durch allgemeine Gelbsucht, massenhafte kleine Blutungen, eine schwere Nierenerkrankung und Entartungen der Skelettmuskulatur erhält (*Beitzke*).

Ätiologie.

Die **Ätiologie** der Krankheit war bis in die neueste Zeit dunkel. Man warf den infektiösen Ikterus meist mit anderen Krankheiten zusammen, die einen ähnlichen Verlauf zeigen können. Vom Abdominaltyphus und Paratyphus ist der Morbus Weilii, wenn auch das Krankenserum deren Erreger häufig in auffallend hohem Grade agglutiniert, klinisch unschwer abzugrenzen, ebenso von der akuten gelben Leberatrophie. Größere Ähnlichkeit hat sie in ihren Erscheinungen schon mit dem tropischen Gelbfieber. Daß das zuerst von *Griesinger* im Jahre 1852 in Kairo beobachtete und noch jetzt in Alexandria, Smyrna usw. vorkommende „biliöse Typhoid" mit der *Weil*schen Krankheit wahrscheinlich identisch ist, wurde schon erwähnt.

Von den verschiedensten Seiten waren Mikroorganismen beschrieben worden, die aus dem Harn der Kranken und den inneren Organen der an *Weil*scher Krankheit Verstorbenen isoliert und als Erreger der Krankheit angesprochen wurden, so z. B. von *Jaeger* gewisse Proteusarten. Aber alle diese Befunde haben bei ausgedehnteren Nachprüfungen der strengen Kritik nicht Stand gehalten. Das betonten besonders auch *Hecker* und *Otto*, die gelegentlich einer im Sommer 1910 unter den Truppen in Hildesheim aufgetretenen Epidemie eingehende und den modernen ätiologischen Forschungen Rechnung tragende Untersuchungen angestellt und auch das Material früherer Militärepidemien sorgfältig und kritisch verarbeitet haben. Sie hatten bei Anwendung der bakteriologischen Methoden völlig negative Ergebnisse und schlossen daher aus ihren Untersuchungen, die aus Mangel weiteren Untersuchungsmaterials frühzeitig abgebrochen werden mußten, daß der noch unbekannte Erreger der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit kein züchtbares Bakterium, sondern ein sich außerhalb des Körpers entwickelnder, vielleicht durch Zwischenträger (Insekten) verbreiteter Mikroorganismus sei, der — ähnlich wie das Virus des Gelbfiebers und Pappatacifiebers — nur bestimmte Zeit im Blutstrom kreist.

Eine Klärung der Ätiologie brachten erst die im Jahre 1915 ausgeführten Untersuchungen von *Huebener* und *Reiter, Uhlenhuth* und *Fromme* einerseits und die 1914 ausgeführten, aber erst 1916 veröffentlichten Arbeiten der Japaner *Inada, Ido, Hoki, Kaneko* und *Ito* andrerseits. Die genannten deutschen Autoren beobachteten fast gleichzeitig und unabhängig voneinander Epidemien von *Weil*scher Krankheit unter Truppen der deutschen Westfront in Frankreich. Dabei gelang zuerst *Huebener* und *Reiter* die **Übertragung der Krankheit auf Meerschweinchen,** während *Uhlenhuth* und *Fromme* die schon von *Huebener* und *Reiter* gesehenen Erreger als **Spirochäten** erkannten. Unabhängig von ihnen haben die japanischen Forscher *Inada* und *Ito* bei ihren in Japan ausgeführten Versuchen die *Weil*sche Krankheit auf Tiere, speziell auf Meerschweinchen übertragen können und gleichzeitig die Spirochäte entdeckt.

Während sich Mäuse, Katzen, Ferkel, Hammel, Hühner ganz unempfänglich gegen das Virus zeigen oder nach Einbringung größerer Mengen von infektiösem Material nur leichte Intoxikationserscheinungen aufweisen, sind Meerschweinchen für die Infektion sehr empfänglich.

Wenn man defibriniertes Blut von kranken Meerschweinchen in Mengen von 0·5—2·0 *ccm* intraperitoneal oder besser noch intrakardial injiziert, erkranken die Tiere fast regelmäßig am 4. oder 5. Tage in typischer Weise an Fieber, Abmagerung, ausgesprochenem Ikterus

und eventuell Blutungen der Haut und der Konjunktiven, Freßunlust und Lockerung des Haarkleides. Die Infektionen gelingen aber nur, wenn das verimpfte Blut an den ersten Krankheitstagen entnommen wurde. Erkranken die Tiere, so gehen sie fast stets zugrunde und bieten bei der Sektion im wesentlichen genau das gleiche Bild, das wir auch bei der Obduktion des an Morbus Weilii verstorbenen Menschen feststellen können (s. o.). Beim Meerschweinchen ist außerdem Schwellung und Rötung der Nebennieren zu finden. Auch die mikroskopischen Veränderungen sind die gleichen wie beim Menschen (Blutungen, Entartungen, Zellinfiltrate und Ödeme in Leber, Nieren und Muskeln). Es besteht also kein Zweifel, daß hier eine typische Krankheitsübertragung vorliegt, und eine solche läßt sich auch mit Blut oder Organaufschwemmungen der erkrankten Tiere auf weitere Meerschweinchen in vielen Passagen fortführen.

In Blut, Urin, Milz, Pankreas, Galle, Darmdrüsen, Hoden, Gehirn, Knochenmark, Kammerwasser und Glaskörper, in besonders reichlichen Mengen aber in der Leber der an dieser Infektion eingegangenen Meerschweinchen lassen sich die Spirochäten nachweisen.

Spirochaeta icterogenes.

Die Spirochäte der *Weil*schen Krankheit wird bei uns jetzt allgemein nach dem Vorschlag von *Uhlenhuth* und *Fromme* **Spirochaeta icterogenes** genannt.

Die von *Huebener* und *Reiter* gebrauchte Bezeichnung „Spirochaeta nodosa“ ist weniger gut, weil Knötchen auch bei anderen Spirochäten vorkommen. Ebenso hat sich der von den Japanern vorgeschlagene Name „Spirochaeta icterohaemorrhagiae“ in Deutschland nicht eingebürgert. Die von *Ungermann* und von *Zuelzer* gebrauchte Bezeichnung „*Weil*sche Spirochäte“ ist deshalb nicht empfehlenswert, weil sie den Glauben erwecken könnte, daß *Weil* ihr Entdecker sei.

Die Durchschnittslänge der Spirochaeta icterogenes beträgt 12—15 μ, es kommen aber unter den gleichen biologischen Bedingungen 6—8 μ lange und andrerseits (selten) bis zu 80 μ lange Exemplare vor (Taf. **60**, *Fig. 2*, und Taf. **61**, *Fig. 1* u. *2*). Die Breite ist konstant und beträgt etwa 0·2 μ. Diese Spirochäte ist also noch feiner als die Spirochaeta pallida. Sie ist nach dem Typus der Spirochaeta plicatilis gebaut, d. h. sie wird von einer echten plasmatischen Spirale gebildet, die schraubenförmig in regelmäßigen engen Windungen einen zentral gelegenen, gerade gestreckten Achsenfaden umwindet. Die äußersten Enden des Achsenfadens werden nicht mehr vom Plasma umwunden, sondern ragen frei aus der Spirale hervor. Sie sind — was besonders charakteristisch für diese Spirochäte ist — stets umgebogen und selbständiger Bewegung fähig. Ihre Spitzen endigen in je ein deutlich ausgeprägtes Endkorn. Die Vermehrung erfolgt durch Zweiteilung, mitunter auch durch Dreiteilung (Taf. **60**, *Fig. 3*).

Die Unmöglichkeit, die Spirochäte oder Teile von ihr mit Kernfarbstoffen zu färben, läßt den Schluß zu, daß sie achromatisch, frei von Nukleoproteiden ist. Hierauf deutet auch das so sehr geringe Lichtbrechungsvermögen hin, das es unmöglich macht, die Spirochäte ohne Dunkelfeldbeleuchtung in lebendem, ungefärbtem Zustande zu erkennen *(M. Zuelzer)*. Bei Giemsafärbung, die man nach Fixierung der Präparate mit Alkohol oder mit Osmiumsäuredämpfen 15—20 Minuten lang durchführt, zeigt sie einen blaßrötlichen Farbenton ähnlich der Spirochaeta pallida (Taf. **62**, *Fig. 2*). Auch in Schnitten der Leber ge-

lingt der Nachweis dieser Mikroorganismen durch die Silbermethode nach *Levaditi* unschwer (Taf. **61**, *Fig. 3*, und Taf. **62**, *Fig. 3*).

Sehr geeignet ist auch das Versilberungsverfahren nach *Fontana-Tribondeau*, das folgendermaßen ausgeführt wird: 1. Ein Tropfen Leberbreiauszug oder Kulturflüssigkeit wird in dünner Schicht sorgfältig auf einem Objektträger verteilt. — 2. Fixieren 1 Minute durch Aufgießen einiger Tropfen folgender Lösung: Eisessig 1 *ccm*, 40proz. Formol 2 *ccm*, Aqua dest. ad 100 *ccm*. — 3. Waschen in fließendem Wasser. — 4. Beizen durch Aufgießen der nachstehenden Lösung auf den Objektträger, indem man 30 Sekunden bis zum Aufsteigen von Dämpfen erhitzt: Acidum carbolicum liquefact. 1 *ccm*, Tannin 6 *g*, Aqua dest. ad 100 *ccm*. — 5. Waschen in fließendem Wasser. — 6. Imprägnieren durch Aufgießen folgender Silberlösung, die man wieder 30 Sekunden bis zum Aufsteigen von Dämpfen erhitzt: Argentum nitricum 0·25 *g*, Aq. dest. 100 *ccm*. — Vor Erhitzen Zusatz von so viel Tropfen Ammoniak, wie nötig sind, um den Niederschlag wieder aufzulösen, der sich nach Zusatz der ersten Tropfen von Ammoniak bildet. — 7. Waschen in fließendem Wasser und Trocknen. — Die Spirochäten erscheinen schwarzbraun auf gelblichem Grunde.

Im Dunkelfelde sieht man in Verreibungen infektiöser Meerschweinchenleber oft große Mengen träge mit wurmartigen Krümmungen sich bewegender Spirochäten.

Daß wir es hier mit dem Erreger der *Weil*schen Krankheit zu tun haben, kann nach den regelmäßigen und zahlreichen Befunden bei den experimentell infizierten Tieren als sicher erwiesen gelten. In gleichem Sinne sprechen auch der gleichmäßige Ausfall der Impfungen von Tier zu Tier bei durchaus typischem Sektionsergebnis — auch wenn nur kleinste Mengen Blut verimpft wurden — und die später zu erwähnenden Feststellungen beim Menschen. Bei den geimpften Tieren läßt sich die Spirochaeta icterogenes schon am dritten Tage nach der Infektion in der Leber nachweisen. Die Empfänglichkeit der Meerschweinchen für die Infektion ist so groß, daß auch Spontaninfektionen vorkommen. *Uhlenhuth* und *Fromme* gelang die Übertragung auch durch Einbringung infektiösen Materials auf unverletzte Schleimhäute der Meerschweinchen und in kleinste Hautschrunden.

Nachweis im Organismus.

Im Blut des kranken Menschen sind die Spirochäten in gefärbten Ausstrichpräparaten bisher nur von den japanischen Forschern nachgewiesen. Es ist möglich, daß sie in sehr geringen Mengen und nur während gewisser Krankheitsstadien (vielleicht vor Auftreten des Ikterus) in ihm enthalten sind. Durch die Verimpfung des Blutes auf das Meerschweinchen, in dessen Leber offenbar eine weitgehende Anreicherung zustande kommt, läßt sich aber zeigen, daß das Krankheitsvirus nur in den ersten Krankheitstagen im Blut zirkuliert. Mit dem in späteren Krankheitstagen oder während der Rezidive entnommenen Blut läßt sich ein positives Impfergebnis nicht mehr erzielen. Auch die Verimpfung des Harns des Kranken hat oft eine typische Erkrankung der Meerschweinchen zur Folge, doch haben wir noch keine genauere Kenntnis darüber, ob der Urin immer und in welchen Krankheitsstadien er vorwiegend infektiös ist.

Es hat den Anschein, daß die Spirochäte der *Weil*schen Krankheit im menschlichen Organismus sehr schnell zugrunde geht. Jedenfalls ist ihr Nachweis in Ausstrichpräparaten aus inneren Organen von Menschen, die der Krankheit erlagen, bisher nur ganz ausnahmsweise geglückt. *Beitzke* fand in Schnittpräparaten bei Levaditifärbung nur einmal eine Spirochäte in einer Leberzelle und einmal in einem Muskel zwei, *G. Herxheimer* konnte dagegen in einem Falle Spirochäten in großer Zahl in den Nieren nachweisen.

Im Blute der intraperitoneal infizierten Meerschweinchen müssen die Erreger in ziemlich großen Mengen vorhanden sein, denn selbst $^1/_{1000}$ *ccm* des Blutes der schwerkranken Tiere genügt, um andere Meerschweinchen tödlich zu infizieren. Dabei erweist sich das Serum als ebenso infektiös wie die gewaschenen Blutkörperchen. Wenn das verimpfte Blut von einem Patienten stammt, dessen Krankheit schnell tödlich endete, ohne daß es zur Ausbildung eines intensiven Ikterus kam, gehen die mit diesem Blut behandelten Meerschweinchen meist unter toxischen Erscheinungen frühzeitig zugrunde. Dem hier ebenfalls noch fehlenden Ikterus entspricht ein sehr spärlicher Spirochätenbefund. Es handelt sich hier wohl um besonders virulentes Virus. Im allgemeinen scheint beim Meerschweinchen die Zahl der nachweisbaren Spirochäten dem Grade des Ikterus parallel zu gehen.

Pathogenität für Kaninchen und Affen.

Außer dem Meerschweinchen sind auch Hunde und Kaninchen für die experimentelle Infektion mit dem Erreger der *Weil*schen Krankheit empfänglich. Namentlich junge Kaninchen gehen nach der intravenösen oder intraperitonealen Einspritzung virulenten Blutes unter ähnlichen Krankheitserscheinungen zugrunde, wie sie die infizierten Meerschweinchen bieten.

Die Übertragung des Erregers der *Weil*schen Krankheit auf Affen ist allem Anschein nach *Hecker* und *Otto* gelungen. Nach den Untersuchungen der Japaner sind Affen für das Krankheitsvirus empfänglich. Auch *Huebener* und *Reiter* hatten hier positive Erfolge und konnten das Virus von Affen wieder auf Meerschweinchen übertragen. Bei den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* führte die Einspritzung größerer Mengen von Meerschweinchenvirus nicht zur Erkrankung von Affen.

Filtrierbarkeit.

Ob das Virus der *Weil*schen Krankheit filtrierbar ist, steht noch nicht sicher fest. *Huebener* und *Reiter* bestätigten die von *Hecker* und *Otto* ausgesprochene Ansicht, daß der Erreger keimdichte Filterkerzen passiere, denn sie konnten auch mit Berkefeldfiltraten von infektiösem Blut Meerschweinchen infizieren, wenn auch die Tiere später erkrankten, als die mit nicht filtriertem Blut behandelten Kontrolltiere. Ebenso sprechen die Befunde der japanischen Autoren dafür, daß das Virus durch bakteriendichte Filter hindurchgeht; allerdings gelang der Beweis nicht immer. Bei den Versuchen von *Uhlenhuth* und *Fromme* erwiesen sich Berkefeldfiltrate des virushaltigen Blutes als nicht infektiös. Die Frage der Filtrierbarkeit dieser Spirochäten bedarf also weiterer Klärung.

Resistenz.

Hinsichtlich der Resistenz des Virus haben die bisherigen Versuche gezeigt, daß spirochätenhaltiges Blut und spirochätenhaltiger Harn bei Aufbewahrung bei Zimmertemperatur mehrere Tage lang ihre Infektiosität bewahren. Gegen Fäulnis scheint ebenfalls eine nicht unerhebliche Widerstandsfähigkeit zu bestehen, wenigstens konnten *Uhlenhuth* und *Fromme* in faulendem Blut noch 3 Tage lang die Spirochäten mikroskopisch nachweisen. In Kulturen sind die letzteren gegen die Verunreinigung mit Bakterien im allgemeinen sehr empfindlich, doch scheinen Alkalibildner (z. B. Alkaligenesbazillen) unschädlich zu sein oder gar eine Wachstumförderung zu bewirken *(Manteufel)*. Durch Erhitzung auf 50° werden die Erreger der *Weil*schen Krankheit inner-

halb 15 Minuten vernichtet, ebenso gehen sie bei Eintrocknung schnell zugrunde. 1proz. Karbolsäure tötet sie in 2 Stunden ab, 1prom. Sublimatlösung erweist sich aber in dieser Zeit als unwirksam.

Züchtung. Eine künstliche Züchtung der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit ist zuerst *Ungermann* und den japanischen Autoren gelungen. Ersterer hat sie in unverdünntem Kaninchenserum, das zur Entfernung des Sauerstoffes auf 58° erhitzt und mit sterilem Paraffinöl überschichtet war, kultiviert (Taf. **60**, *Fig. 4*), letztere nach der Methode von *Noguchi* in erstarrtem Serum. Die Spirochaeta icterogenes ist, wie jetzt feststeht, weder ein obligater Anaërobier, noch ein obligater Aërobier. *Noguchi* bevorzugt als Medium eine halbstarre Mischung, die zur einen Hälfte aus sterilem Menschen-, Kaninchen- oder Pferdeserum in Verdünnung mit der 4fachen Menge Kochsalzlösung oder *Ringer*scher Lösung, zur anderen aus dem gleichen Substrat mit einem Zusatz von Agar besteht. *Manteufel* hat ein sehr einfaches Kulturverfahren angegeben, bei dem als Nährboden (nach *Uhlenhuth*s Vorgang) eine starke Verdünnung von Kaninchenserum in Leitungswasser verwendet wird.

Man füllt eine Reihe kleiner Reagenzgläschen mit je 2 *ccm* Leitungswasser und sterilisiert sie dreimal. Nach dem Erkalten werden in jedes Röhrchen mit einer Pipette 4 Tropfen steriles Kaninchenserum gebracht und 1 Stunde bei 58° inaktiviert. Die der Sterilitätsprobe unterworfenen Röhrchen halten sich wochenlang gebrauchsfertig und können sowohl für die Züchtung unmittelbar aus dem Tierkörper als auch für die Fortzüchtung von Passagekulturen benutzt werden. Die beimpften Röhrchen kommen ohne Paraffinüberschichtung, vor Licht geschützt, auf (nicht in) den 37°-Brutschrank und werden am 3.—4. Tage nach dem Dunkelfeldverfahren untersucht. Die Weiterimpfung der Passagen braucht nur in etwa 14tägigen Zwischenräumen zu erfolgen.

In analoger Weise lassen sich nach den Erfahrungen *Manteufel*s die Spirochäten direkt aus dem Blut des an *Weil*scher Krankheit leidenden Menschen züchten, wenn man bei Venenpunktion 2—3 *ccm* Blut in Röhrchen mit 8—10 *ccm* sterilen Wassers einlaufen läßt. Das zur Kultur nötige Serum wird hier durch das Krankenblut selbst geliefert; man muß aber stets mehrere Röhrchen beimpfen, da das Blut oft nur sehr spärliche Spirochäten enthält.

Ungermann konnte die gleiche Kultur über 2 Jahre lang in 200 Serumpassagen fortpflanzen.

Diagnose. Die **Diagnose** der *Weil*schen Krankheit kann im Beginn einer Epidemie große Schwierigkeiten bereiten, weil, wie schon erwähnt, die ersten Fälle oft ein nicht so deutlich ausgesprochenes Krankheitsbild zeigen, wie die Erkrankungen auf der Höhe der Epidemie. Hier wird der diagnostische Tierversuch oft klärend wirken, wenn den Patienten in den ersten Krankheitstagen Blut entnommen und in Mengen von 1—2 *ccm* auf mehrere Meerschweinchen intrakardial oder intraperitoneal verimpft wird. Erkranken die Tiere nach 5—6 Tagen in typischer Weise, so ist die Diagnose gesichert; wenn aber im Verlauf von etwa 14 Tagen die Tiere völlig gesund bleiben, wird der Verdacht auf *Weil*sche Krankheit abzulehnen sein. Auch bei abgelaufenen Krankheitsfällen kann unter Umständen die Diagnose dadurch erhärtet werden, daß das Serum des Genesenen auf seine Wirksamkeit im Tierversuch gegenüber dem Virus geprüft wird.

Epidemiologie.

Fragen wir uns nun, was über die **Epidemiologie** und über die natürliche Übertragung der Krankheit bekannt ist, so bestehen hier noch große Lücken in unseren Kenntnissen, die vermutlich aber jetzt nach der Feststellung der Krankheitsursache bald ausgefüllt werden dürften. Um Klarheit zu gewinnen, muß man besonders auch die sporadischen Fälle erforschen, die allem Anschein nach weit häufiger auftreten, als man früher annahm. Die Übertragungsweise unter natürlichen Verhältnissen ist noch dunkel und konnte auch mit Hilfe unserer neuen Kenntnisse noch nicht geklärt werden.

Für die Notwendigkeit von Insekten oder anderen Zwischenwirten als Vermittlern der natürlichen Infektion haben sich bisher sichere Beweise nicht erbringen lassen, wenngleich zunächst epidemiologisch manches für die Wahrscheinlichkeit einer derartigen Infektionsart sprach. Im Experiment gelang es *Uhlenhuth* und *Kuhn*, die Spirochaeta icterogenes von Meerschweinchen zu Meerschweinchen durch den Stich der gewöhnlichen Stallfliege (Stomoxys calcitrans) zu übertragen. *Reiter* erzielte positive Erfolge mit einer anderen Stechfliege, der Haematopota pluvialis, *Dietrich* mit Läusen. Andere Autoren hatten nur negative Resultate. Von den schon mehrfach genannten japanischen Autoren wird angenommen, daß die Infektion in ähnlicher Weise wie bei Ankylostomiasis vor sich geht. Damit stimmt gut überein, daß die perkutane Infektion bei Meerschweinchen mit Wasserkulturen leicht gelingt *(Manteufel)*.

Als Eintrittspforte der Spirochäte beim Menschen kommen nach *Miller* in erster Linie wohl die hinteren Abschnitte der Nasen- und Mund-Rachenhöhle, daneben aber anscheinend auch Kontinuitätstrennungen der Körperhaut in Betracht.

Uhlenhuth und *Fromme* halten Kontaktinfektionen für durchaus möglich und gründen diese Ansicht darauf, daß bei Tieren das Aufträufeln virushaltigen Blutes auf die Schleimhäute unschwer zur Erkrankung führt und daß auch Stallinfektionen bei Meerschweinchen auftraten, bei denen die Übertragung entweder durch Biß oder durch infektiösen Urin (vielleicht allerdings auch durch Läuse?) zustande gekommen sein muß. Auch 2 Laboratoriumsinfektionen beim Menschen beobachteten diese Autoren. In dem einen dieser Fälle vermuten sie das Eindringen der Krankheitserreger durch Hautrisse an den Fingern, in dem andern durch die Augenbindehaut, auf die infektiöses Meerschweinchenblut verspritzt wurde. Einer Infektion durch verstäubte Tröpfchen, die auf die Augenbindehaut gelangten, erlag bei Arbeiten im Georg Speyer-Haus auch Dr. *Gonder*. *Huebener* und *Reiter* sprechen ebenso wie früher *Hecker* und *Otto* der Kontaktübertragung bei Mensch und Tier unter natürlichen Bedingungen keine Bedeutung zu, obwohl sie durch Einführung infektiösen Materials per os und per anum beim Meerschweinchen die Krankheit erzeugen konnten.

Möllers sah unter seinen Patienten niemals Kontaktinfektionen, obwohl alle Vorbedingungen dazu bei dem engen Zusammenleben unter unhygienischen Lebensverhältnissen gegeben waren.

Besonders wichtig für die Epidemiologie der *Weil*schen Krankheit sind die Ratten.

Uhlenhuth und *Fromme* konnten wilde Ratten durch Verfütterung von infektiösem Material mit der Spirochaeta icterogenes infizieren,

was durch Verimpfung der Rattenorgane auf Meerschweinchen erwiesen wurde. Auch bei wilden, in den Schützengräben gefangenen Ratten wurde durch den Tierversuch festgestellt, daß sie die Spirochäten mit den Urin ausscheiden. Weitere Untersuchungen haben dann gezeigt, daß das Virus der *Weil*schen Krankheit in weiter Verbreitung bei wilden Ratten vorkommt. *Uhlenhuth* und *Zuelzer* wiesen es bei etwa 10% der in Berlin gefangenen Ratten nach; ebenso wurde es z. B. bei Pariser Ratten festgestellt. In Brasilien wurden in São Paolo von *Smillie* sogar 75% infiziert befunden, in Japan von *Miyajima* u. a. 39%. Man muß also annehmen, daß der Icterus infectiosus in ähnlicher Weise wie die Pest eine primäre Rattenkrankheit ist.

Daß die *Weil*sche Krankheit trotz der weiten Verbreitung des Erregers unter den Ratten beim Menschen verhältnismäßig selten vorkommt, hat wohl hauptsächlich darin seinen Grund, daß das Virus außerhalb des Körpers sehr schnell seine Virulenz verliert. Die Infektionen in den Schützengräben und in den Unterständen des Stellungskrieges sind leicht dadurch erklärlich, daß die dort zahlreichen Ratten überall Gelegenheit hatten, die Nahrungsmittel der Soldaten anzufressen und mit ihrem Urin zu verunreinigen. Auch für die mehrfach beschriebenen Epidemien, in denen die Infektion zweifellos in Badeanstalten erfolgte (z. B. bei der von *Hecker* und *Otto* geschilderten Hildesheimer Epidemie), liegt es nahe, die Ratten als Überträger hinzustellen, die durch ihre Exkremente, besonders den Urin, das Wasser verunreinigen. Immerhin bietet hier die Erklärung der Infektion bei der großen Verdünnung, die das Virus im Wasser erfährt und bei seiner erwiesenen schnellen Virulenzabnahme in der Außenwelt Schwierigkeiten, wenn man nicht mit *Manteufel* annehmen will, daß die mit dem eiweißhaltigen Urin der Ratten ausgeschiedenen Spirochäten bei ihrem offenbar sehr geringen Eiweißbedarf unter Umständen in der Außenwelt im Oberflächenwasser die Bedingungen zu einer saprophytischen Vermehrung und Anreicherung finden, bis sie dann von der Haut aus wieder in empfängliche Lebewesen eindringen.

Uhlenhuth und *Zuelzer* untersuchten zahlreiche Wässer von Teichen, Seen, Kanälen, Kläranlagen usw., konnten aber die Spirochaeta icterogenes niemals feststellen. Sie fanden aber in weiter Verbreitung Spirochäten, die ihr morphologisch fast völlig gleichen, aber für Meerschweinchen apathogen waren und die Tiere auch nicht gegen eine spätere Infektion mit der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit zu immunisieren vermochten (Spirochaeta pseudoicterogenes). Die Nichtidentität dieser Spirochäten ist schwer zu beweisen. Immerhin besteht, zumal einige phylogenetische Zusammenhänge zwischen der Spirochaeta icterogenes und der Spir. pseudoicterogenes nicht zu leugnen sind, die Möglichkeit, daß durch Mutation oder Adaption die letztgenannte Art sich an den Rattenkörper anpaßt und für ihn virulent wird. Die Ratte wird dann Parasitenträger und kann ihrerseits wieder zur Infektion des Wassers führen, aus dem der Mensch die Krankheit akquiriert. Weitere Studien über die Mutations- und Anpassungserscheinungen der Spirochäten dieser Gruppe sind zur endgültigen Klärung der hier skizzierten Probleme notwendig.

Immunität.

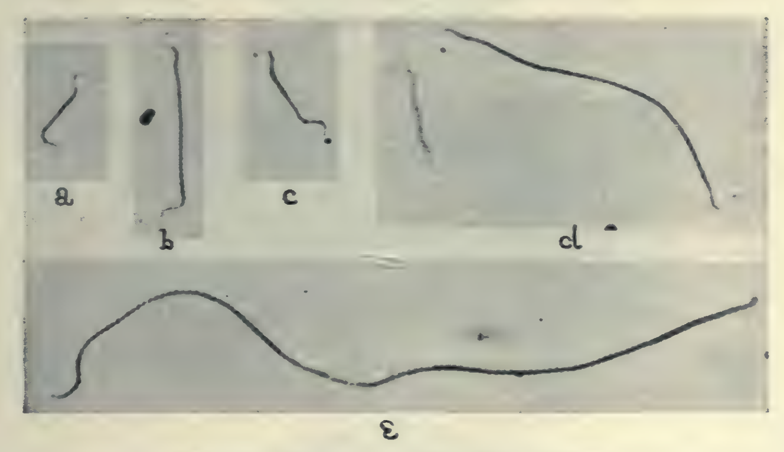
Durch das Überstehen der *Weil*schen Krankheit erwirbt der Mensch nach den klinischen Erfahrungen eine ziemlich sichere **Immunität** gegen spätere Neuinfektionen. Auch bei Tieren läßt sich allem Anschein nach durch Hervorrufen einer leichten Erkrankung, wenn diese zur Entstehung eines Ikterus geführt hat, eine aktive Immunität gegen die nachfolgende intravenöse Behandlung mit hochvirulentem Virus erzeugen.

Fig. 1.



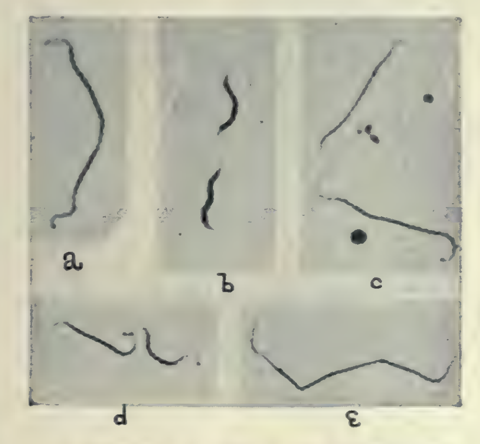
Exanthem bei *Weil*scher Krankheit (nach *Uhlenhuth* und *Fromme*).

Fig. 2.



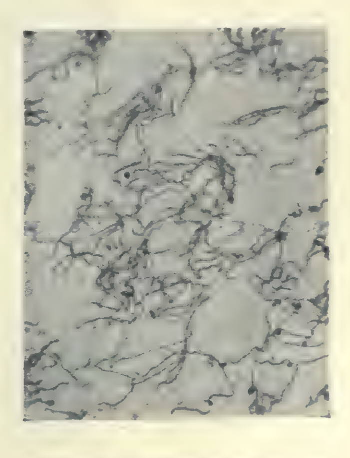
Spirochaeta icterogenes aus Kaninchenserumkultur.
Die verschiedenen Formen stammen aus dem gleichen, mit Osmiumdampf fixierten und nach *May-Grünwald* gefärbten Präparat. Vergr. 1:1800. (Nach *M. Zuelzer.*)

Fig. 3.



a—d: Zweiteilung der Spirochaeta icterogenes. Bei *a* halbkreisförmige Einbiegung des Mittelstückes, bei *b* und *c* Ausziehung des Verbindungsfadens, bei *d* an der Knickstelle des Mittelfadens ein Endkorn. — *e:* Beginn einer Dreiteilung: Einknickung der Spirochäte an zwei Stellen. Vergr. 1:1800. (Nach *M. Zuelzer.*)

Fig. 4.

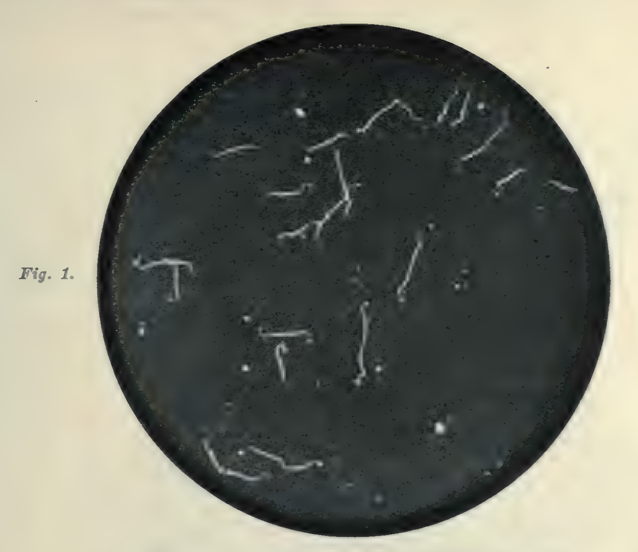


Reinkultur der Spirochaeta icterogenes im *Ungermann*schen Nährboden. Dauerfärbung mit verdünnter *Giemsa*lösung. (Nach einem Präparat von *Dietrich.*)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

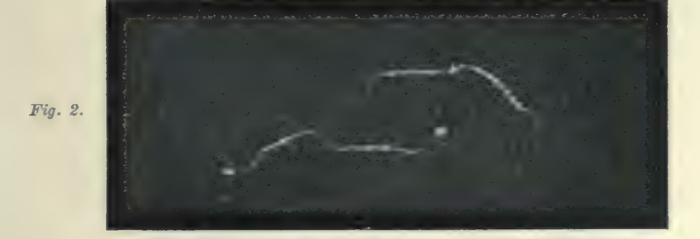


Fig. 1.



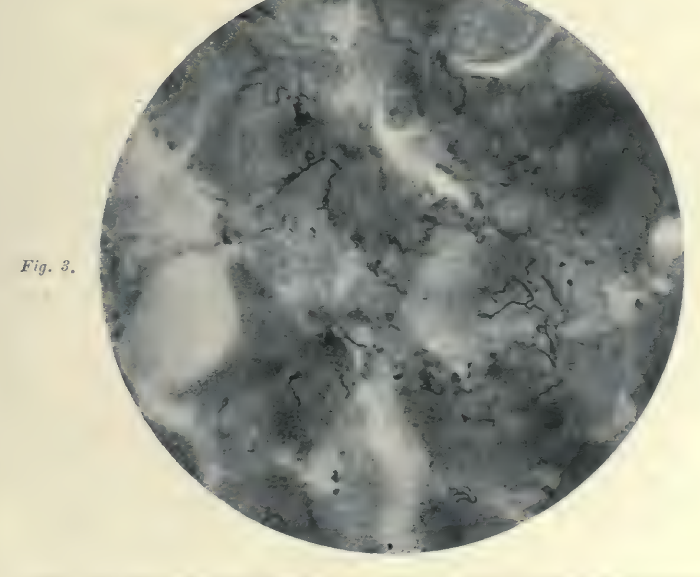
Spirochaeta icterogenes im Leuchtbild. Vergr. $^{800}/_{1}$.

Fig. 2.



Spirochaeta icterogenes im Leuchtbild. Vergr. $^{1800}/_{1}$.

Fig. 3.



Spirochäte der *Weil*schen Krankheit im Schnittpräparat aus Meerschweinchenleber. *Levaditi*-Färbung. Nach *Huebener* und *Reiter*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fig. 1.



*Weil*sche Krankheit des Meerschweinchens.
Gelbe Verfärbung der Haut, Unterhaut und Knorpel; ausgedehnte Haemorrhagien in Unterhaut, Peritoneum, Bauchorganen und Lunge.

Fig. 2.



Fig. 3.



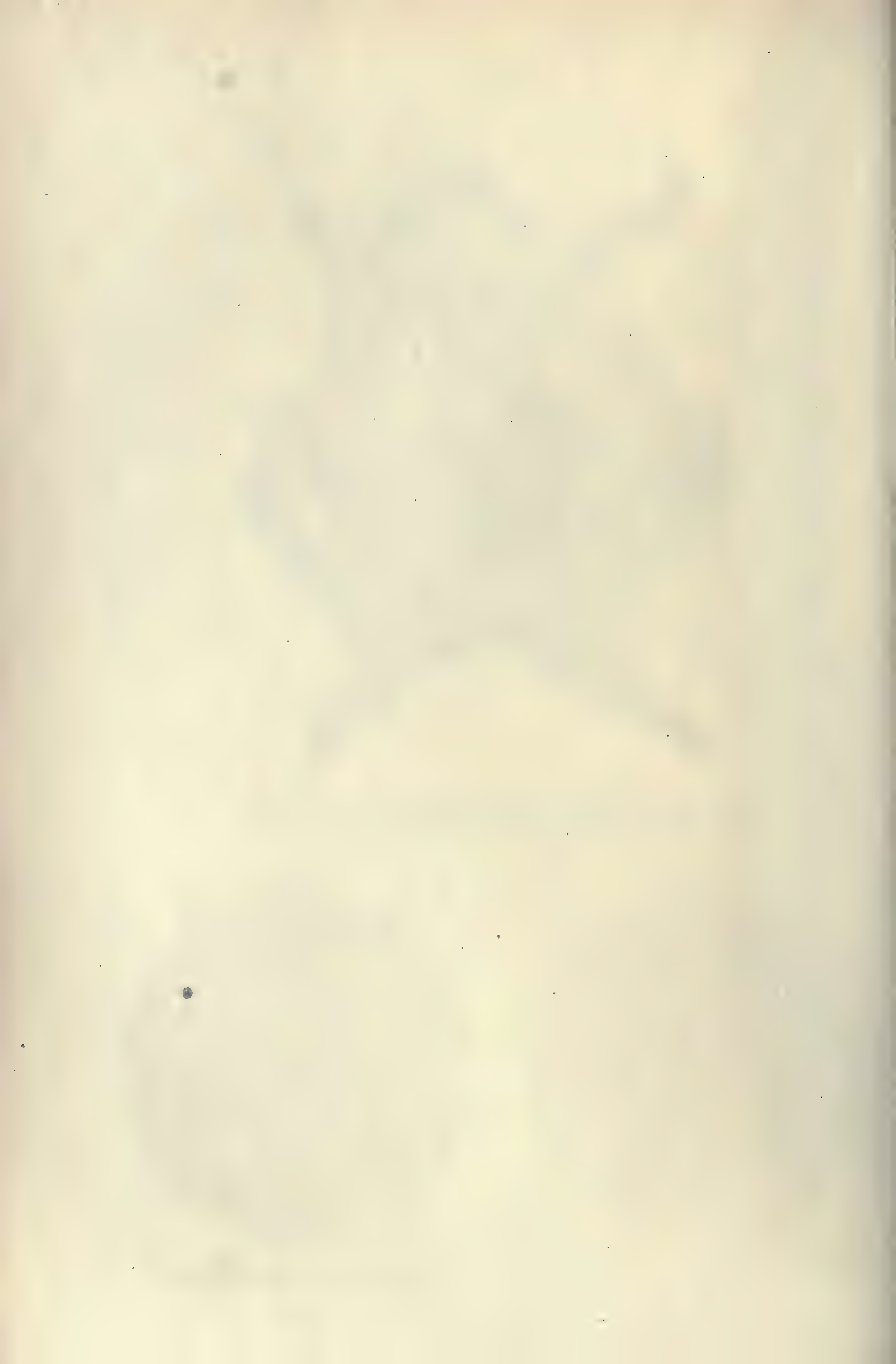
Spirochaeta icterogenes

in Ausstrich nach Meerschweinchenleber. Färbung nach *Giemsa*.

in Leberschnitt. Färbung nach *Levaditi*.

[Nach *Uhlenhuth & Fromme*.]

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Uhlenhuth und *Fromme* gelang eine aktive Immunisierung z. B. durch subkutane oder intramuskuläre Injektion infektiösen Blutes, die häufig nur eine vorübergehende Erkrankung der Meerschweinchen bedingt. Abgetötetes Virus hingegen hatte keinen immunisatorischen Erfolg.

Praktisch wichtig ist vielleicht die Frage der passiven Immunisierung. Wenn man hochinfektiöses Meerschweinchenblut mit dem Blute von Rekonvaleszenten vermischt und die Mischung nach $^1/_2$ Stunde auf Meerschweinchen verimpft, erkranken diese Tiere nicht. Es müssen demnach im Rekonvaleszentenserum spezifische Schutzstoffe enthalten sein. Über die Schutzwirkung der Rekonvaleszentensera haben zuerst *Huebener* und *Reiter* berichtet. Eingehendere Untersuchungen darüber stellten dann *Uhlenhuth* und *Fromme* an. Sie fanden bei 8 quantitativ untersuchten Seren 4mal einen Titer von 0·1, 4mal einen noch höheren Titer bis zu 0·01 herab. In diesen geringen Mengen vermag also das Rekonvaleszentenserum ein Meerschweinchen noch gegen die sonst sicher tödliche intravenöse Einspritzung von 1 *ccm* Virusblut zu schützen. Der passive Serumschutz hält jedoch nur kurze Zeit vor. Tiere, denen 11 Tage nach der Injektion von Rekonvaleszentenserum virulentes Material eingeimpft wurde, erwiesen sich nicht mehr als immun, wohl aber noch Tiere, die am 6. Tage nach der Serumeinspritzung infiziert wurden.

Auch Heilwirkungen übt das Rekonvaleszentenserum in gewissem Grade aus. *Uhlenhuth* und *Fromme* konnten Meerschweinchen noch 3 Tage nach Verabfolgung der für die Kontrolltiere sicher tödlichen Virusmenge durch Einspritzung von 1 *ccm* eines Rekonvaleszentenserums retten. Spätere Seruminjektionen waren allerdings wirkungslos. Die Autoren haben auch an Tieren (Kaninchen, Hammeln und Eseln) durch planmäßige Vorbehandlung mit steigenden Dosen virulenten Materials Sera hergestellt, die Schutzstoffe in stärkerer Konzentration enthalten und somit als Heilsera bei dem an *Weil*scher Krankheit leidenden Menschen erfolgreich verwendbar sein sollen. Mit dem Serum von Rekonvaleszenten, das durch Berkefeldfilter filtriert war, wollen verschiedene Autoren (*Herbach, Heidenheim, Sick, Mann* u. a.) günstige therapeutische Wirkungen beim kranken Menschen erzielt haben. Das an Tieren durch Immunisierung mit Meerschweinchenorganen und „Wasserkulturen“ der Spirochaeta icterogenes hergestellte Serum ist auf Wirksamkeit beim Menschen in der Praxis noch nicht erprobt worden. Im Tierversuch war es sehr wirksam.

Die Chemotherapie hat bei der *Weil*schen Krankheit zu günstigen Ergebnissen noch nicht geführt. Salvarsan, Neosalvarsan, Atoxyl, Optochin usw. ließen keine eindeutigen Wirkungen erkennen.

Bekämpfung.

Bei der **Prophylaxe** und **Bekämpfung** des Morbus Weilii muß einstweilen, solange über die natürliche Infektionsweise noch keine sicheren Feststellungen vorliegen, an der frühzeitigen Isolierung der Kranken und der Desinfektion ihrer Abgänge (Urin) festgehalten werden. Daß man daneben auch der Fernhaltung von Mücken und Ungeziefer, die vielleicht als Überträger des Virus in Frage kommen könnten, besondere Aufmerksamkeit schenken muß, ist selbstverständlich. Besonders wichtig ist die Bekämpfung der Rattenplage.

Siebentagefieber.

Unter der Bezeichnung „Siebentagefieber“ werden verschiedene in tropischen und subtropischen Gegenden vorkommende, meist gutartige Krankheitszustände zusammengefaßt, deren Identität bis jetzt noch nicht erwiesen ist. Neben intermittierendem Fieber werden vor allem Konjunktivitiden, Erytheme der Haut, Muskelschmerzen, Verdauungsstörungen, mitunter auch Lymphdrüsenschwellungen und Albuminurie im Verlauf der Erkrankungen beobachtet. Im Jahre 1905 beschrieb *Rogers* eine derartige sporadisch in indischen Hafenstädten vorkommende Krankheit unter diesem Namen und glaubte, einen von ihm aus dem Blut der Patienten gezüchteten coliähnlichen beweglichen Bazillus als Erreger ansprechen zu dürfen. Andere Autoren, vor allem *Castellani,* stehen auf dem Standpunkt, daß das sogenannte Siebentagefieber nichts anderes als Denguefieber oder eine Abart dieser Krankheit darstellt. Neuerdings haben *Ido, Ito* und *Wani* als Erreger des in gewissen Bezirken Japans endemisch vorkommenden, als Nanukayami bezeichneten Siebentagefiebers, das in seinen Krankheitserscheinungen an eine atypische, ohne Ikterus verlaufende *Weil*sche Krankheit erinnert, eine morphologisch von der Spirochaeta icterogenes nicht unterscheidbare Spirochätenart festgestellt, die sie Spirochaeta hebdomadis sive nanukayami nannten. Diese Spirochäte ließ sich durch Verimpfen von Patientenblut und -urin auf junge Meerschweinchen regelmäßig nachweisen und auch auf künstlichen Nährböden züchten. Im Blutserum von Siebentagefieber-Rekonvaleszenten konnten spezifische spirochätizide Antikörper, die auf die Spirochaeta hebdomadis eingestellt sind, die Spirochaeta icterogenes aber unbeeinflußt lassen, nachgewiesen werden. Umgekehrt wurde die Spirochaeta hebdomadis durch Immunserum, das durch Vorbehandeln von Pferden mit der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit gewonnen war, nicht abgetötet. Als normales Wirtstier des Erregers kommt vor allem die Feldmaus (Microtus montebelli) in Betracht; bei 3·3% der untersuchten Tiere konnten die Spirochäten in Nieren und Urin nachgewiesen werden. Die Ausdehnung der endemischen Herde in Japan fällt mit dem Verbreitungsgebiet dieser Nagetiere zusammen.

Literatur.

Weil, Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit. Arch. f. klin. Med., Bd. 39, 1886.

Beitzke, Über die pathologische Anatomie der ansteckenden Gelbsucht (*Weil*sche Krankheit). Berliner klin. Wochenschr., 1916.

Dietrich, Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 26, 1917.

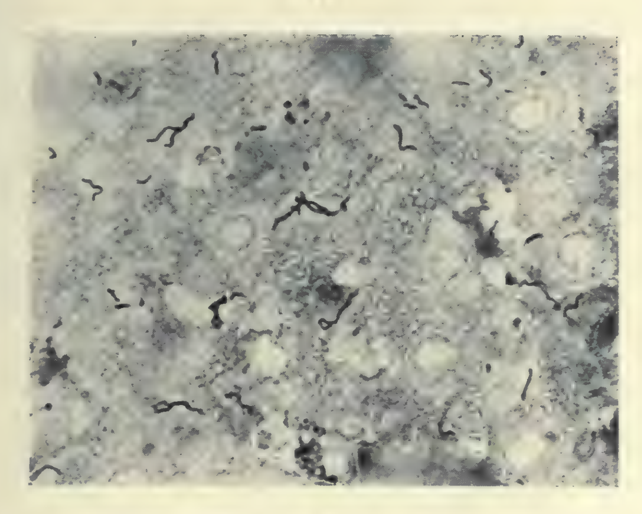
Fromme, Zur Übertragung der *Weil*schen Krankheit durch Ratten. Med. Klinik, 1918.

Hecker und *Otto,* Beiträge zu der Lehre von der sogenannten *Weil*schen Krankheit. Veröffentl. aus dem Gebiet des Militär-Sanitätswesens, H. 46, Berlin, A. Hirschwald, 1911.

Huebener und *Reiter,* Beiträge zur Ätiologie der *Weil*schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr., 1915 u. 1916; Berliner klin. Wochenschr., 1916; Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 81, 1916.

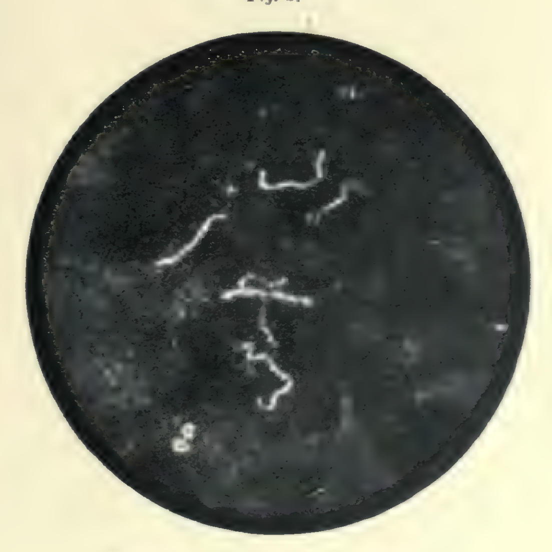
Inada, Ido, Hoki, Kaneko und *Ito,* The etiology, mode of infection and specific therapy of *Weils* disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). Journ. of experim. med., Bd. 23, 1916.

Fig. 1.



Spirochaeta hebdomadis im Meerschweinchen-Leberschnitt.
(Nach einem *Levaditi*-Präparat von *Inoda.*) Vergr. 1000 fach.

Fig. 2.



Spirochaeta hebdomadis im Leuchtbild.
Vergr. 1700 fach.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Manteufel, Vereinfachung des Züchtungsverfahrens von *Weil*-Spirochäten. Deutsche med. Wochenschr., 1921.

Miller, Über die pathologische Anatomie und die Übertragung der *Weil*schen Krankheit. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 86, 1918.

Möllers, Beitrag zur Epidemiologie der *Weil*schen Krankheit. Arch. f. Hygiene, Bd. 89, 1920.

L. R. Müller, Icterus infectiosus. Deutsche med. Wochenschr., 1916.

Quincke, Icterus infectiosus. *Weil*sche Krankheit. *Nothnagels* spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 18.

Reiter, Die *Weil*sche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 88, 1919.

Schott, Zur Klinik der *Weil*schen Krankheit. Münch. med. Wochenschr., 1916.

Uhlenhuth, Zur Kultur der Spirochaeta icterogenes. Deutsche med. Wochenschr., 1917.

Uhlenhuth und *Fromme*, Experimentelle Untersuchungen über die sog. *Weil*sche Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Med. Klinik, 1915; Berliner klin. Wochenschr., 1916. — Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 25, 1916 und Bd. 28, 1919. — Ein Schutz- und Heilserum gegen die *Weil*sche Krankheit. Deutsche med. Wochenschr., 1918.

Uhlenhuth und *Kuhn*, Experimentelle Übertragung der *Weil*schen Krankheit durch die Stallfliege (Stomoxys calcitrans). Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 84, 1917.

Uhlenhuth und *Zuelzer*, Über das Vorkommen des Erregers der ansteckenden Gelbsucht bei freilebenden Berliner Ratten. Med. Klin. 1919. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921.

Ungermann, Züchtung der *Weil*schen Spirochäte usw. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 51, 1918.

M. Zuelzer, Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Entwicklung der *Weil*schen Spirochäte. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 51, 1918.

Ido, *Ito* und *Wani*, Spirochaeta hebdomadis, the causative agent of seven-day-fever (Nanukayami). Journ. of exp. Med., Bd. 28, 1918 und Bd. 29, 1919.

47. VORLESUNG.

Gelbfieber.

Geschichtliches.

Das Gelbfieber, auch „gelbe Pest“ (engl. Yellow fever) genannt, ist eine Infektionskrankheit, von der die ersten Nachrichten schon bald nach der Entdeckung Amerikas nach Europa gelangten. Es ist allerdings vielfach angezweifelt worden, ob es sich bei den aus jenen Zeiten beschriebenen Epidemien wirklich um Gelbfieber gehandelt hat. Die ersten Berichte, welche die Seuche unverkennbar darstellen, stammen von dem Pater *du Tertre* aus dem 17. Jahrhundert, als das Gelbfieber auf den Antillen in ausgedehntem Maße herrschte. Das eigentliche Heimatland der Krankheit ist das tropische Amerika. Von hier aus erfolgten die weiteren Übertragungen nach dem nördlichen Amerika, West-Afrika und Europa (vgl. die Kartenskizze auf S. 848). Asien, Ost- und Süd-Afrika und Australien sind bisher völlig verschont geblieben. In Europa trat das Gelbfieber zuerst im 18. Jahrhundert auf und verursachte in den Hafenstädten Spaniens, Portugals und Italiens eine größere Anzahl von Epidemien. In Norddeutschland kam es trotz zahlreicher Einschleppungen nur 3mal, in den Hafenstädten Englands und Frankreichs nur hin und wieder zu wenigen Neuerkrankungen, die jedoch zu einer weiteren Ausbreitung der Seuche nicht führten. Gegen Ende des vorigen Jahrhunderts herrschte das Gelbfieber endemisch namentlich in Brasilien, wo z. B. im Jahre 1894 beinahe 5000 Menschen an der Infektion starben. Genaue Angaben über die jetzige Verbreitung der Krankheit in Brasilien liegen nicht vor. Auch in Westafrika, namentlich an der Küste in der Gegend der Senegalmündung, existiert ein endemischer Herd, von dem aber noch unbekannt ist, wie weit er sich im Hinterlande längs der Senegalufer ausbreitet. Es tritt deutlich zutage, daß das Gelbfieber eine ausgesprochene Tropenkrankheit ist, die nur gelegentlich durch den Schiffsverkehr nach subtropischen Gegenden verschleppt wird, ohne dort Fuß zu fassen.

Krankheitsbild.

Was die **klinischen Erscheinungen** des Gelbfiebers betrifft, so beginnt die Krankheit nach einem Inkubationsstadium, das in der Regel 3—6 Tage dauert, meist mit Schüttelfrost und hohem Fieber. Der Puls ist frequent, es treten heftige Stirn-, Kopf und Kreuzschmerzen ein, und der hochfiebernde Kranke wird unruhig und fühlt sich sehr matt und schwach. Schon in diesem frühen Krankheitsstadium ist ein eigenartiger Foetor ex ore bemerkbar, der an den Geruch eines Fleischerladens erinnert *(Ferrari)* und für diese Krankheit nach *M. Otto* besonders charakteristisch ist. Das Gesicht ist stark gerötet, die Konjunktivalschleimhaut stark injiziert. Nach 3 Tagen erfolgt fast stets unter Abfall des Fiebers eine subjektive und objektive Besserung des Zustandes, an die sich bei einer großen Anzahl der Fälle allmähliche Genesung anschließt.

Häufig tritt aber nach diesem Nachlaß der Symptome sehr bald die Krankheit in ihr zweites, schwereres Stadium. Es stellt sich unter

erneutem Anstieg der Temperatur sehr bald Ikterus ein, dem die Krankheit ihren Namen verdankt, und Erbrechen schwärzlicher Massen, das auf Magenblutungen schließen läßt. Die Kranken klagen über starke Schmerzen in der Magengegend. Auch starke Blutungen aus der Nase, aus dem Zahnfleisch usw. sind nicht selten, ebenso Darmblutungen. Durchfall fehlt in der Regel, die Kranken pflegen vielmehr an hartnäckiger Verstopfung zu leiden. Die Harnsekretion nimmt ab und kann mitunter völlig aufhören. Der Harn enthält Gallenfarbstoff, reichlich Eiweiß und Zylinder, oft auch Blut. Druck auf die Magen- und die Lebergegend wird von den sonst apathischen Kranken, deren Bewußtsein jedoch völlig erhalten ist, als äußerst schmerzhaft angegeben. Milzschwellung fehlt, ebenso ist die Anschwellung der Leber meist nur unbedeutend. Der Tod tritt durchschnittlich in etwa 35% der Fälle ein, und zwar meist im Kollaps oder unter den Erscheinungen der Urämie; es sind aber auch schwere Epidemien beschrieben worden, bei denen die Mortalität 70—80% betrug. Das ganze Krankheitsbild hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung.

Neben diesen schweren Fällen kommen Gelbfiebererkrankungen vor, bei denen auch die Symptome des ersten Krankheitsstadiums nur sehr wenig ausgeprägt sind, und die als einfache Magenkatarrhe oder Grippeerkrankungen aufgefaßt und nicht weiter beachtet werden. Gerade diese Fälle, die besonders bei Kindern beobachtet werden, sind epidemiologisch insofern von besonderer Wichtigkeit, als sie den Mücken Gelegenheit geben, sich zu infizieren und die Krankheitserreger weiter zu verschleppen.

Obduktionsbefunde.

Bei den Leichen der an Gelbfieber Verstorbenen lassen sich verschiedene **pathologisch-anatomische Veränderungen** feststellen, die in ihrer Gesamtheit als typisch gelten können. Auffallend sind, abgesehen von der ikterischen, oft violett gefleckten Hautdecke, zunächst die zahlreichen Ekchymosen, die auf allen Schleim- und serösen Häuten angetroffen werden. Namentlich das Perikard und die Serosa des Darmes weisen regelmäßig Blutaustritte auf. Die Leber überschreitet in ihrer Größe die normalen Maße meist nicht wesentlich. Sie ist im allgemeinen blutleer, zeigt aber eine mehr oder minder ausgesprochene Gelbfärbung, die stellenweise blaß- und bräunlichgelbe Nuancen aufweist und zusammen mit den auch hier nur selten fehlenden Ekchymosen dem Organ ein eigenartig buntfleckiges Gesamtaussehen verleiht. Mikroskopisch finden sich fettige Degeneration und Nekrose der Leberzellen. Die Nieren sind meist in geringem Grade vergrößert und bieten ebenfalls durch rötliche Flecken auf dem gelblichbraunen Grunde ein buntes Aussehen. Auf dem Durchschnitt heben sich die roten Pyramiden scharf von der braungelben verbreiterten Rindenschicht ab. Die gewundenen Kanälchen sind mit hyalinen und gekörnten Zylindern ausgefüllt. Die Serosa der Baucheingeweide ist hochgradig hyperämisch. Magen- und Darmschleimhaut sind geschwollen und stellenweise mit Blutungen durchsetzt. Mikroskopisch findet man bei allen weiter vorgeschrittenen Fällen allgemeine fettige Degeneration der Organzellen. Diese Erscheinungen sind in der Regel in der Leber, in den Nieren und im Herzmuskel besonders stark ausgeprägt; auch die Kapillarendothelien sind meist betroffen.

Ätiologie.

Obwohl das übertragende Insekt seit längerer Zeit bekannt war (s. S. 844) und auch die auf dieser Kenntnis aufgebaute Bekämpfung des Gelbfiebers, wie später noch zu besprechen ist, zu glänzenden Erfolgen führte, waren alle Bemühungen, den Erreger aufzufinden, zunächst vergeblich. Verschiedene Bakterien, denen eine ätiologische Bedeutung zugesprochen wurde (z. B. der „Cryptococcus xanthogenicus“ von *Freire* und der „Bacillus icteroides“ von *Sanarelli*), konnten bei Nachprüfungen

als Krankheitsursache nicht anerkannt werden. *Schaudinn* und nach ihm *Knapp* und *Novy* vermuteten, daß der Erreger eine Spirochäte sei, weil bei diesen Mikroorganismen das Vorkommen kleinster Formen (Körnchen), die bakteriendichte Filter passieren, bekannt ist. Die Versuche der französischen Gelbfieberkommission hatte die Filtrierbarkeit des Gelbfiebererregers festgestellt. Durch den Nachweis von spirochätenartigen Gebilden, die *Stimson* in den Nieren einer Gelbfieberleiche fand und wegen ihrer an ein Fragezeichen erinnernden Form als „Spirochaeta interrogans" bezeichnete, war nicht überzeugend dargetan, daß eine Spirochäte tatsächlich der Erreger der Krankheit ist. Erst die planmäßigen Untersuchungen, die *Noguchi* im Jahre 1918 in Guayaquil, der Hafenstadt von Ecuador, anstellte, führten zur Entdeckung des Krankheitsvirus. *Noguchi* übertrug Blut, das zu Beginn der Krankheit entnommen war, in größeren Mengen auf verschiedene Säugetiere und Vögel und stellte fest, daß Affen, Hunde und Meerschweinchen nach der Impfung erkrankten. Durch infizierte Mücken war die Übertragbarkeit des Gelbfiebers schon früher von *Marchoux*, *Simond* und *Thomas*, die Empfänglichkeit des Meerschweinchens von *Thomas* festgestellt worden. Besonders die Meerschweinchen, die schon früher bei der Aufklärung der Ätiologie der *Weil*schen Krankheit (s. Vorlesung 46), ausgezeichnete Dienste geleistet hatten, erwiesen sich *Noguchi* für diese Versuche als sehr geeignet. Eindeutige und gleichmäßige Erfolge wurden aber nur erzielt, wenn ihnen Blut intraperitoneal injiziert wurde, das mit Kochsalzlösung, Serum und Agar gemischt und, mit Paraffin überschichtet, 3 Tage lang bei 20—25° C bebrütet war. Die Tiere erkrankten dann nach einer Inkubation von 3—6 Tagen zum Teil leicht, zum Teil aber auch schwer und tödlich unter Erscheinungen, die mit denen des menschlichen Gelbfiebers weitgehend übereinstimmten (Fieber, Ikterus, Blutungen, Eiweißharnen usw.). Wenn Blut oder Organverreibungen der auf diese Weise infizierten Tiere auf gesunde Meerschweinchen in gleicher Weise weiterverimpft wurden, kam es auch bei diesen zu typischen Infektionen. Die Übertragung gelang auch, wenn die Impfstoffe in leichte Hautverletzungen bei Meerschweinchen eingerieben wurden; die Inkubation war in diesem Falle aber um einige Tage verlängert.

Im Leberbrei der infizierten Meerschweinchen fand *Noguchi* bei Untersuchung im Dunkelfeld spärliche Mengen einer dünnen Spirochäte, die große Ähnlichkeit mit der Spirochaete icterogenes (s. S. 831) hat und der er den Namen Leptospira icteroides gab.

Die **Leptospira icteroides** ist ein äußerst zartes, biegsames Gebilde von 4—9 μ Länge und 0·2 μ Breite, das feine, regelmäßige Windungen von 0·25 μ Länge zeigt und an den Enden zu sehr dünnen Spitzen ausgezogen ist. In lebendem Zustande ist sie nur bei Dunkelfeldbeleuchtung zu sehen. Sie führt in zusagendem Medium lebhafte, seitlich schlagende, drehende und sehr schnelle Rückwärtsbewegungen aus, letztere offenbar durch rasche Schraubenflügelbewegungen der Endfäden. Zur Färbung eignet sich am besten die *Giemsa*sche Methode, doch nimmt die Spirochäte alle Farbstoffe nur sehr schwer an. In fixierten und gefärbten Präparaten ist die natürliche Form des Gelbfiebererregers nicht so gut zu erkennen, wie im lebenden Dunkelfeldpräparat, nament-

lich sind die feinen Windungen nicht mehr deutlich sichtbar. In der Morphologie und Färbbarkeit ergeben sich also große Ähnlichkeiten mit der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit, die aber im allgemeinen länger ist.

Wie bei vielen anderen Spirochäten, kommen auch bei der Leptospira icteroides Entwicklungsstadien vor, die die Form kleiner Körnchen haben. Man hat mit alten Kulturen, die früher große Mengen typischer Leptospiren, später aber nur noch stark lichtbrechende Körnchen enthielten, im Tierversuch positive Ergebnisse mit regelrechtem Spirochätenbefund erzielt. Das Blut der intraperitoneal infizierten Meerschweinchen erwies sich bei Weiterverimpfung manchmal schon nach 48 Stunden als infektiös, regelmäßig aber nach 72 Stunden, ebenso Leber und Nieren. Im Dunkelfeld wurden die Spirochäten jedoch gewöhnlich nicht vor dem 5. Tage gefunden. Sie nahmen dann schnell an Menge zu und vom 8. Tage zuerst im Blut, dann auch in den Organen wieder ab und verschwanden vor dem Eintritt des Todes. Ihr Untergang im Organismus wird wahrscheinlich durch den Übertritt der Gallenbestandteile ins Blut verursacht.

Die Gelbfieberspirochäte wird, wie nach den Übertragungsversuchen zu erwarten war, auch beim gelbfieberkranken Menschen gefunden. Sie wurde, wenn auch sehr spärlich, im strömenden Blut in Dunkelfeldpräparaten nachgewiesen, ebenso später in Blutausstrichen, die nach *Giemsa* gefärbt waren. Auch in der frisch entnommenen Leber eines an Gelbfieber Verstorbenen gelang ihr Nachweis nach dem Versilberungsverfahren. Im Urin der Kranken wurde sie bisher nicht festgestellt, obwohl Meerschweinchen durch ihn angeblich infiziert werden können. Der direkte Leptospirenbefund beim Gelbfieberkranken ist aber bei der heutigen Technik eigentlich immer ein Zufallstreffer. Für diagnostische Untersuchungen ist das Tierexperiment unentbehrlich, weil das Virus sich im Meerschweinchenorganismus offenbar anreichert.

Die Züchtung der Leptospira icteroides gelang *Noguchi* auf dem gleichen Nährboden, der sich ihm schon früher bei der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit bewährt hatte, einem haltbaren Medium, das aus 1 Teil Kaninchenserum, 3 Teilen Kochsalzlösung und einem Zusatz von 0·3 proz. neutralem Agar besteht. Die Reaktion des Gemisches soll leicht alkalisch sein, bei saurer Reaktion bleibt das Wachstum aus. Sauerstoff darf nur in geringen Mengen vorhanden sein, ist aber nicht ganz entbehrlich. Das Kulturmedium bleibt makroskopisch meist unverändert, nur manchmal ist nach einigen Wochen bei besonders reichlichem Wachstum eine hauchartige Trübung des Nährbodens sichtbar. Das Temperaturoptimum liegt bei etwa 37° C, bis 26° C hält sich die Kultur aber länger infektiös. Bei Temperaturen unter 10° und über 42° findet keine Vermehrung statt. Durch Verimpfung von Reinkulturen der Leptospiren lassen sich bei Meerschweinchen genau die gleichen Krankheitserscheinungen hervorrufen, wie mit dem Blut der Gelbfieberkranken. Die Inkubationszeit beträgt hier in der Regel 8 Tage. Schon 0·00001 *ccm* Kultur genügte bei *Noguchi*s Versuchen zur Erzielung eines positiven Ergebnisses. Bei Weiterverimpfung auf künstlichen Nährböden verringert sich die Virulenz aber schnell und geht schließlich ganz verloren.

Das Studium der Kulturleptospiren hat uns auch über die Biologie des Gelbfiebererregers schon mancherlei Aufschlüsse gebracht. So ließ sich leicht feststellen, daß die Vermehrung durch Querteilung erfolgt. Die Resistenz in der Außenwelt ist äußerst gering. Sowohl Austrocknung wie Hitze, Desinfektionsmittel und Fäulniseinwirkungen verträgt die Leptospira icteroïdes weniger wie ein anderer pathogener Mikroorganismus. Auch in Kulturen ist sie übrigens gegen bakterielle Verunreinigungen höchst empfindlich. Daß sie außerhalb des lebenden Organismus sehr schnell zugrunde geht, erhellt daraus, daß in der dem kranken Meerschweinchen frisch entnommenen Leber schon nach 12 Stunden keine lebenden Leptospiren mehr vorhanden sind. Es besteht hier also ein bemerkenswerter Gegensatz zu der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit, die sich längere Zeit in den Organen entwicklungsfähig erhält. In Galle und Lösungen von taurocholsaurem und glykocholsaurem Natrium werden die Leptospiren schnell aufgelöst. während Saponin sie nicht abtötet. Mit der schon vor langen Jahren festgestellten Tatsache, daß das Gelbfieber durch Blut der Kranken, das durch bakteriendichte Filter geschickt war, übertragbar ist, stimmt das Ergebnis der Filtrationsversuche mit Kulturleptospiren überein, durch die bewiesen wurde, daß die Gelbfieberspirochäte Berkefeldfilter V und N ungeschädigt passiert.

Übertragung.

Die Krankheit kann experimentell auf Gesunde dadurch übertragen werden, daß man ihnen geringe Mengen Blut oder Blutserum einspritzt.

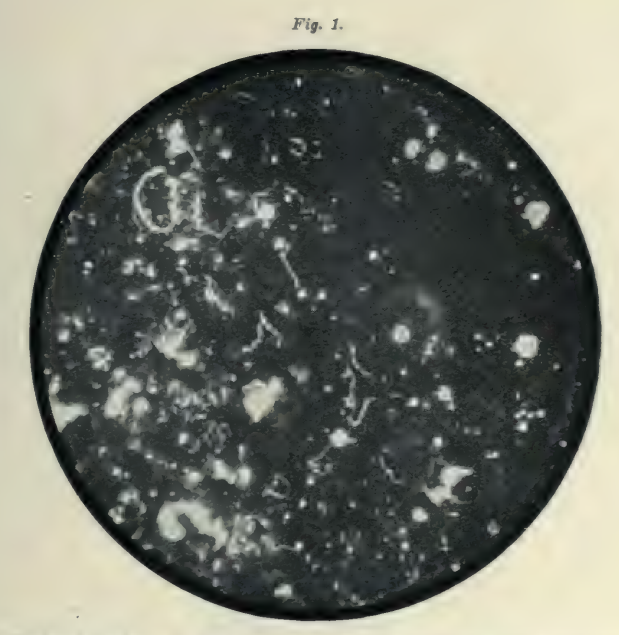
Unter natürlichen Verhältnissen wird die Seuche, ähnlich wie die Malaria, auf Gesunde nur durch den Stich von Moskitos übertragen, die sich durch Blutsaugen an Gelbfieberkranken mit dem Krankheitskeim infiziert haben.

Daß Mücken, und zwar speziell die Stegomyia calopus, als Überträger des Gelbfiebers anzusehen seien, hatte schon *Carlos Finlay* 1881 in Havanna richtig erkannt. Seine Angaben wurden aber nicht geglaubt und gerieten bald völlig in Vergessenheit. Genauere Aufschlüsse über die Übertragungsweise brachten erst die Arbeiten der Kommissionen, die von verschiedenen interessierten Staaten zum Studium der Gelbfieberfrage ausgesandt wurden. Namentlich der Kommission der Vereinigten Staaten von Nordamerika, deren Mitglieder *Reed*, *Carroll*, *Agramonte* und *Lazear* waren, haben wir sehr wichtige Entdeckungen zu verdanken.

Die Einatmung der Luft infizierter Gegenden, der Genuß infizierten Wassers oder bestimmter Nahrungsmittel, die man früher vielfach der Verbreitung der Krankheitskeime beschuldigte, ist gänzlich belanglos. Auch durch Bett- und Leibwäsche der Kranken, Handelswaren und Gebrauchsgegenstände, mit denen Gelbfieberkranke in Berührung gekommen sind, werden die Erreger nicht verschleppt. Diese Tatsachen wurden von der amerikanischen Kommission, von deren Mitgliedern zwei sich selbst mit Erfolg und eines sogar mit tödlichem Ausgang durch Stiche infizierter Stegomyien die Krankheit einimpften, auf Grund geniöser Versuchsanordnungen festgestellt.

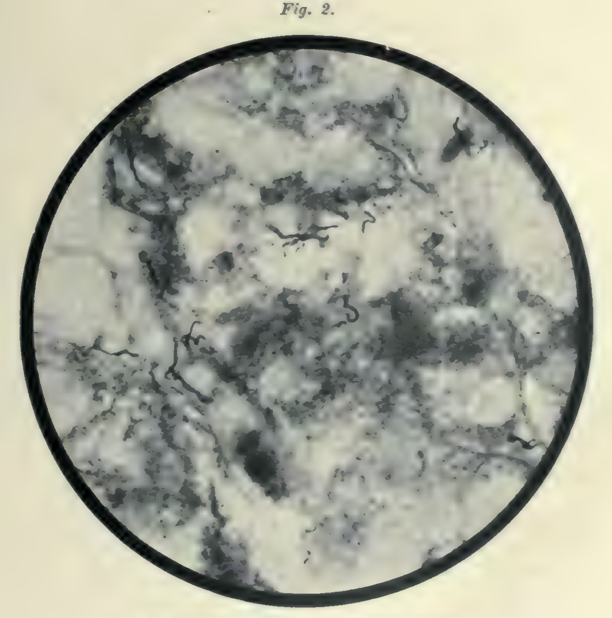
An einem gelbfieberfreien Orte wurden folgende Fundamentalversuche angestellt. In einem moskitosicheren Raume lebten 12 Versuchspersonen wochenlang in innigstem Kontakt mit den Betten, Kleidern und Geräten von Gelbfieberkranken. Keine von ihnen erkrankte an Gelbfieber. Durch nachträgliche erfolgreiche Impfung mit Blut Gelbfieberkranker wurde bewiesen, daß die Versuchspersonen für Gelbfieber empfänglich waren. Ein zweites Haus wurde gleichfalls mückensicher abgedichtet und enthielt nur desinfizierte Betten und Gegenstände, die mit Gelbfieberkranken oder -leichen nicht in Berührung gekommen waren. Aber in dieses Haus wurden einige infizierte Stegomyiae eingebracht. Die Bewohner wurden von diesen Mücken gestochen, sobald sie es zuließen, und erkrankten nach der richtigen Inkubationszeit an Gelbfieber.

Fig. 1.



Gelbfieber-Spirochäten im Gewebssaft aus Meerschweinchenleber. Leuchtbild.

Fig. 2.



Gelbfieber-Spirochäten in Nierenschnitt.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Das Gelbfieber ist also nicht direkt ansteckend, sondern kann sich, wie die Malaria, nur dort unter einer Bevölkerung ausbreiten, wo die zur Entwicklung der Krankheitskeime nötige Mückenart vorhanden ist und die sonstigen Übertragungsbedingungen, die später besprochen werden sollen, gegeben sind. Daraus erklärt es sich auch, daß das Gelbfieber in manchen Erdteilen nicht festen Fuß fassen kann.

Die Gelbfiebermücke.

Das Insekt, das den Gelbfiebererreger überträgt, ist die **Stegomyia calopus**, auch Culex calopus oder Stegomyia fasciata genannt, eine zur Familie der Culiziden gehörige Mückenart. Daß außer dieser noch andere Arten als Überträger in Betracht kommen, ist unwahrscheinlich. Wenigstens spricht die Tatsache, daß es *Marchoux* und *Simond* u. a. trotz zahlreicher Versuche niemals gelang, durch andere in Gelbfiebergegenden vorkommende Culexarten die Krankheit experimentell zu übertragen, zugunsten dieser auch durch epidemiologische Erfahrungen gestützten Annahme.

Fig. 108.



Stegomyia calopus.

Die Stegomyia calopus (Taf. 78 u. Fig. 108) ist eine zierliche Mücke von brauner bis schwarzgrauer Färbung. Besonders charakteristisch für sie sind die lyraähnliche Zeichnung am Thorax und die bandartigen Streifen der Beine. Während Femur und Tibia einfarbig sind, weisen der Metatarsus und die 3 ersten Tarsi weiße Bänder auf. Am deutlichsten ist dies am letzten Beinpaar sichtbar, das von der sitzenden Mücke stets in der Luft gehalten wird und dabei schwingende Bewegungen ausführt. Die Abdominalringe sind mit silberglänzenden Strichen und Flecken versehen. Die Flügel liegen beim Sitzen der Mücke übereinander, sind etwas kürzer als der Leib, fleckenlos und stark irisierend. Der Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Insekt ist annähernd durch die gleichen Merkmale gegeben, die wir schon bei der Besprechung der malariaübertragenden Mücken kennen gelernt haben.

Als Brutstätten wählt die Stegomyia ebenso wie der Anopheles kleine und kleinste Wasseransammlungen. Auch schmutzige Wässer werden von ihr keineswegs verschmäht, wenn sie sich nur in der Nähe menschlicher Wohnungen befinden. Die Stegomyia ist eben, wie *M. Otto* sich treffend ausdrückt, ein „Haustier", das seinen Aufenthaltsort nur unter besonders zwingenden Umständen verläßt. Die Eier werden einzeln abgelegt und schwimmen, in gleichmäßigen Reihen oder auch unregelmäßig angeordnet, mit der Breitseite aneinanderliegend auf dem Wasser. Die Larven und Puppen zeigen keine wesentlichen Abweichungen von denen der gewöhnlichen Culexmücken.

Verhalten des Virus in der Mücke.

Die Stegomyia kann nur dann das Gelbfieber übertragen, wenn sie von einem Gelbfieberkranken Blut gesogen hat. Nach den Feststellungen der amerikanischen Kommission *(Reed, Carroll, Agramonte* und *Lazear)*, die im Jahre 1900 auf Kuba die Seuche studierte, kreist das Virus im Blute der Gelbfieberkranken in der Form, die von den Mücken aufgenommen wird, nur in den ersten 3 Krankheitstagen. Es gelingt nicht, Mücken an Kranken zu infizieren, die sich in späteren Stadien der Krankheit befinden. Die Mücken, die infektiöses Blut gesogen haben, sind aber nicht sofort imstande, durch ihren Stich gesunde Personen zu infizieren, sondern erst nach einem Zeitraum von mindestens 10—12 Tagen. Dann bleiben sie aber bis zu 60 Tagen infektiös. Vor der Entdeckung der Leptospira icteroides nahm man allgemein an, daß der Gelbfiebererreger ähnlich wie die Malariaplasmodien in der Mücke einen besonderen Entwicklungskreislauf durchmachen müsse, der eben 10—12 Tage dauere. Diese Annahme wurde aber durch die Feststellung *Noguchis* in Frage gestellt, daß Mücken, die durch Saugen an gelbfieberkranken Meerschweinchen infiziert waren, schon nach 8 Tagen die Krankheit weiter übertragen können. Da beim künstlich infizierten Meerschweinchen, wie schon erwähnt, das Virus in viel größeren Mengen im Blute kreist als beim gelbfieberkranken Menschen, ist wohl der Schluß erlaubt, daß der Zeitpunkt, an dem die Mücken infektiös werden, wesentlich von der Menge der Leptospiren abhängt, die sie aufgenommen haben. Wenn diese sehr gering ist, ist eben eine größere Zeitspanne erforderlich, bis sich das Virus in der Mücke so weit vermehrt hat, daß es zur Infektion des Menschen ausreicht.

Nur die befruchtete weibliche Mücke kommt als Überträgerin in Betracht, und nur dann erfolgt in ihr eine Vermehrung der Erreger, wenn genügend hohe Lufttemperaturen vorhanden sind. Um sich an einem Orte dauernd erhalten zu können, bedarf die Stegomyia eines Klimas, dessen Nachtmitteltemperaturen nicht unter 22° heruntergehen und dessen Tagesmitteltemperaturen über 25° bleiben *(Marchoux, Salimbeni* und *Simond)*. Namentlich gegen tiefere Nachttemperaturen sind diese Mücken sehr empfindlich. Die Infektion des Menschen erfolgt fast ausschließlich zur Nachtzeit. Nur die soeben aus der Puppe ausgeschlüpften und dann sofort befruchteten Mücken stechen auch am Tage; sie kommen aber, da sie sich unmittelbar nach dem ersten Blutsaugen in dunkle Ecken zurückziehen, für die Übertragung des etwa von ihnen aufgenommenen Gelbfiebererregers nicht in Betracht.

Marchoux und *Simond* stellten fest, daß gelegentlich auch eine Vererbung des Gelbfiebererregers von Mücke zu Mücke vorkommt. Es gelang ihnen, eine Infektion dadurch hervorzurufen, daß sie Imagines, die aus den Eiern infizierter Stegomyiae gezüchtet waren, Gesunde stechen ließen. Infizierte Mücken gehen aber nur aus solchen Eiern hervor, die von dem Weibchen frühestens 12 Tage nach dem Saugen virulenten Gelbfieberblutes abgelegt sind. Die Imagines können dann erst 2 Wochen, nachdem sie aus den hereditär infizierten Eiern hervorgegangen sind, wieder das Virus übertragen. Allerdings scheint diese Vererbung nur selten einzutreten und sich auch nicht auf weitere Generationen auszudehnen, denn sonst müßte in Ländern, in denen die Mücken in der kalten Jahreszeit verschwinden, im Frühjahr, auch

ohne daß der Krankheitskeim von neuem eingeschleppt wird, häufig ein Neuaufflackern der Seuche beobachtet werden. Das ist aber nicht der Fall. Immerhin können hereditär infizierte Mücken in endemisch verseuchten Gegenden mitunter von Bedeutung sein. Die Virulenz des Erregers soll bei der hereditären Übertragung in der Mücke abnehmen.

Der Stich der infizierten Stegomyia calopus führt keineswegs immer zu einer Erkrankung, verleiht aber in solchen negativ verlaufenden Fällen auch keine Immunität; diese kann nur durch Überstehen eines, wenn auch noch so leichten Gelbfieberanfalles erworben werden.

Die Frage, ob es unter den Menschen und vielleicht auch unter den Tieren sog. Virusträger gibt, ist noch nicht spruchreif. Es mag zwar in verseuchten Gegenden häufiger vorkommen, daß besonders widerstandsfähige oder immune Personen den Gelbfiebererreger in sich aufnehmen, ohne zu erkranken, und daß sich an ihnen Mücken neu infizieren. Es liegen aber keine Anhaltspunkte für die Annahme vor, daß man mit einem langen Verweilen der Leptospiren im Körper gesunder Menschen oder Tiere rechnen müßte. Die Erfahrungen bei der planmäßigen Gelbfieberbekämpfung sprechen sogar gegen eine derartige Annahme. Bei wilden Ratten, die ja so häufig die Spirochäte der *Weil*schen Krankheit beherbergen (s. S. 836), suchte *Noguchi* vergebens nach der Leptospira icteroides.

Epidemiologie *und Ausbreitung.*

Überall, wo Gelbfieber endemisch herrscht oder epidemisch um sich greift, findet sich auch die Stegomyia. Das Ausbreitungsgebiet dieser Mücken ist sehr ausgedehnt (Kartenskizze auf S. 849); es liegt im allgemeinen zwischen den beiden Wendekreisen, reicht jedoch mit seiner nördlichen Grenze bis nach Japan, Spanien und Nordamerika, mit seiner südlichen Grenze bis nach Südaustralien. Am weitesten verbreitet ist die Gelbfiebermücke, wie *Havelburg* angibt, an der Nordküste und dem nördlichen Teil der Ostküste Südamerikas, an der Nordküste Mittelamerikas und in der Umgebung des Golfs von Mexiko, ferner an dem größten Teile der Westküste und Teilen der Ostküste Afrikas, in Vorder- und Hinterindien, Japan, an der Ostküste Australiens, auf Neuguinea, Celebes, den Philippinen und ferner in Spanien.

Diese Länder sind mit Ausnahme des tropischen Mittelamerika und der Westküste Afrikas gelbfieberfrei. Das Verbreitungsgebiet des Gelbfiebers deckt sich also augenblicklich nicht mit dem der Stegomyia. Trotzdem kann es natürlich überall dort, wo die Stegomyia heimisch ist, zu größeren Epidemien kommen, wenn die Mücken Gelegenheit haben, sich an eingeschleppten Gelbfieberfällen zu infizieren. Wir haben also ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Malaría, wo ebenfalls zum Zustandekommen neuer Infektionen außer den Stechmücken der Malariakranke als Infektionsquelle für die Mücken gegeben sein muß. Früher glaubte man, daß das Gelbfieber nur an den Meeresküsten und in den Niederungen gewisser Flüsse heimisch sei. Heute wissen wir, daß auch im Binnenlande größere Epidemien vorkommen, und zwar überall, wo die Stegomyia heimisch ist und wo genügend hohe Temperaturen zur Entwicklung der Keime gegeben sind.

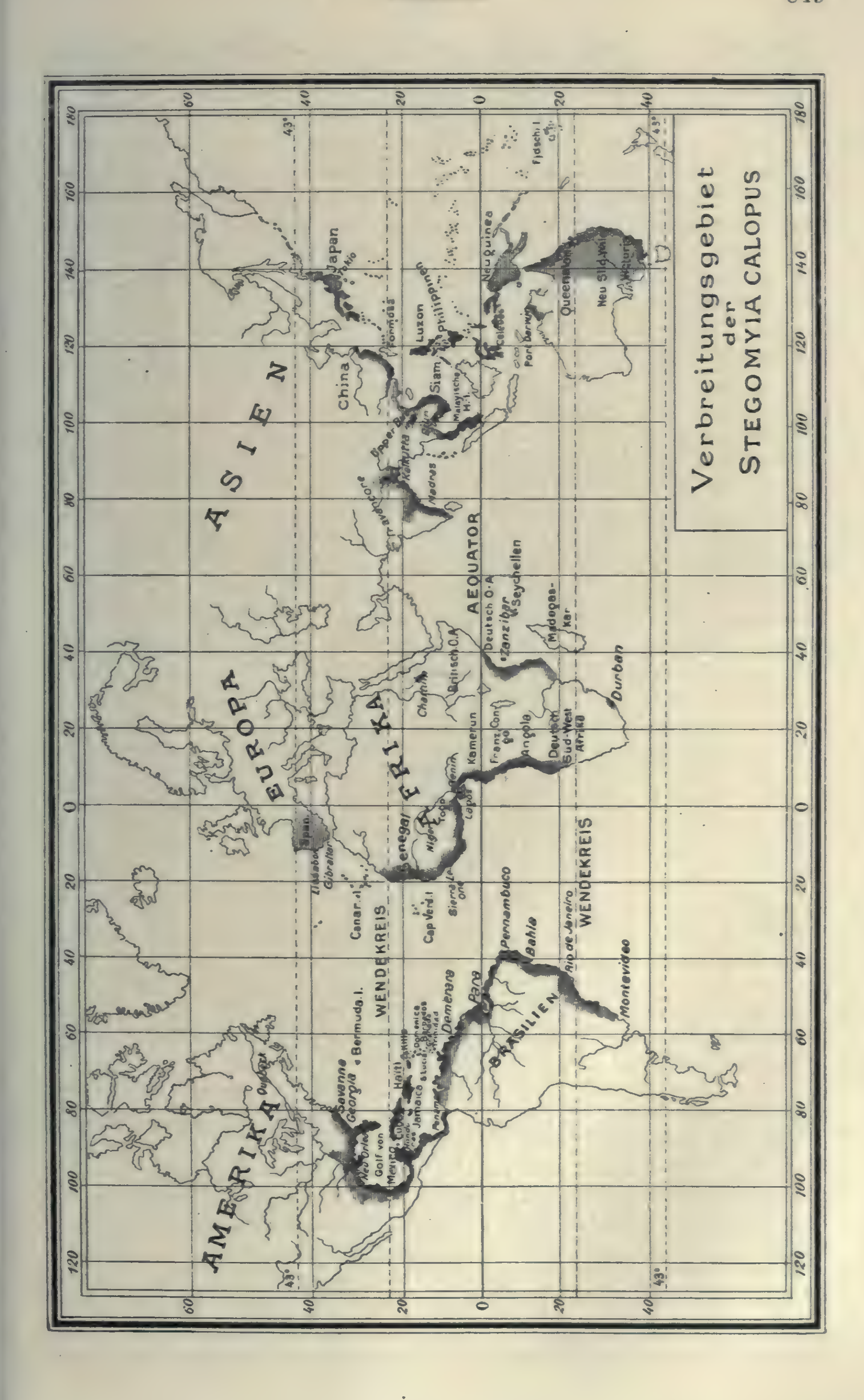
Mit dem zunehmenden Verkehr ist auch das Gelbfieber von seinen ursprünglichen Heimatländern aus weiter vorgedrungen (s. Kartenskizze auf S. 850) entweder dadurch, daß infizierte Stegomyiae mit dem



E. Matz. gez.

Verbreitung des Gelbfiebers. Endemische und verschleppte Fälle. Ausbreitung der Stegomyia calopus schraffiert.

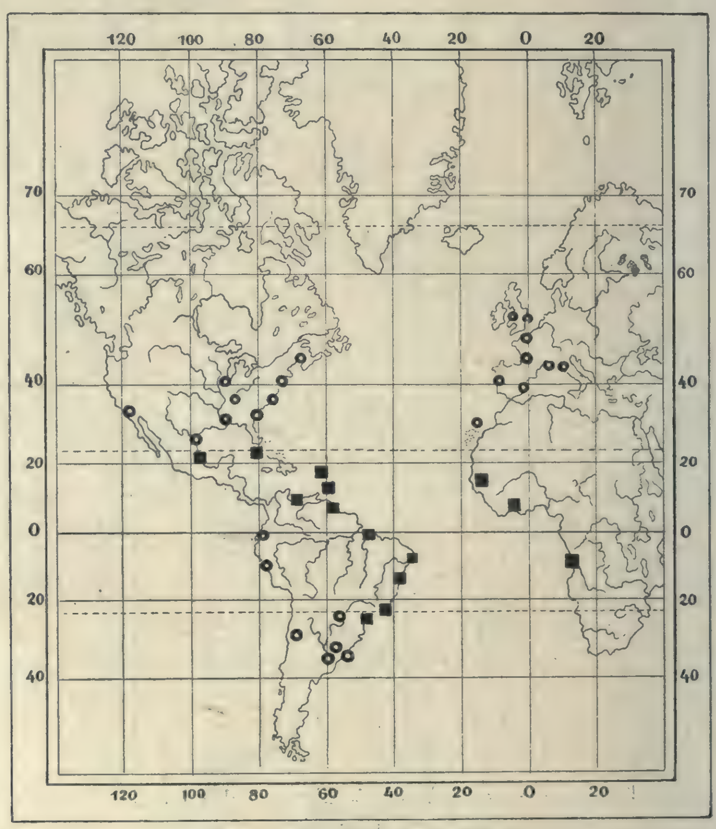
Verkehr verschleppt wurden, oder dadurch, daß Gelbfieberkranke in Länder kamen, in denen die Mücken bereits vorhanden waren, aber bisher keine Gelegenheit hatten, den Krankheitskeim aufzunehmen und durch ihren Stich weiter zu verbreiten. Daß es auch in notorischen Gelbfieberländern Städte oder Gegenden gibt, die „immun" sind, findet


Verbreitungsgebiet
der
STEGOMYIA CALOPUS
ASIEN
EUROPA
AFRIKA
AMERIKA
BRASILIEN
AEQUATOR
WENDEKREIS
WENDEKREIS
Japan
China
Formosa
Luzon
Philippinen
Siam
Neuguinea
Queensland
Neu Süd-Wales
Kalkutta
Madras
Seychellen
Zanzibar
Madagaskar
Durban
Kamerun
Angola
Senegal
Canar. I.
Cap Verd. I.
Pernambuco
Bahia
Rio de Janeiro
Montevideo
Demerara
Bermuda. I.
Golf von Mexico
Haiti
Jamaica
Georgia
Savanne
Port Darwin
Fidschi I.

dadurch seine Erklärung, daß an diesen Stellen den Moskitos keine günstigen Lebensbedingungen geboten sind, und daß sie, wenn sie eingeschleppt werden, zugrunde gehen.

Immunität.

Eine natürliche **Immunität** gegen Gelbfieber kommt bestimmten Rassen oder einzelnen Individuen anscheinend nicht zu. Wenn vielfach die weiße Rasse empfänglicher genannt wird als die dunkle, so beruht dies wahrscheinlich darauf, daß die Eingeborenen der Gelbfieberländer



■ Endemische Herde des Gelbfiebers.
○ Orte, in denen Gelbfieber eingeschleppt wurde.

durch Überstehen der Krankheit in frühester Jugend, ähnlich wie wir es bei der Malaria finden, immun geworden sind.

Das Überstehen der Krankheit hinterläßt in der Regel eine fast absolute Immunität. *Ferrari* fand unter 100 Gelbfieberkranken nur 4, bei denen eine Neuinfektion angenommen werden konnte. Ein zweimaliges Befallenwerden gehört also zu den Seltenheiten.

Bemerkenswert ist ferner, daß Menschen, die sich lange Zeit in Gelbfiebergegenden aufhalten, verhältnismäßig viel seltener erkranken, als frisch zugereiste Personen. Von den im Jahre 1892 in Rio de Janeiro an Gelbfieber gestorbenen 4312 Kranken waren weniger als 1 Jahr

in der Stadt ansässig 2226, 1—2 Jahre 731, 2—3 Jahre 298, 3—4 Jahre 126, 4—5 Jahre 50, mehr als 5 Jahre 69, während sich bei 802 die Aufenthaltszeit nicht feststellen ließ. Man hat diese auffallende Tatsache als eine „Immunität durch Akklimatisation“ bezeichnet und sie dadurch zu erklären gesucht, daß in solchen Fällen eine häufige Zuführung geringer Mengen des Infektionsstoffes die relative Unempfänglichkeit bedinge, oder aber, daß das Virus durch Stiche der Mücken in Modifikationen eingeimpft werde, die keine ausgesprochene Erkrankung hervorrufen, dennoch aber immunisierend wirken. Diese Art der Immunität scheint durch längeren Aufenthalt außerhalb der Gelbfiebergegenden bald wieder verloren zu gehen, denn man hat wiederholt beobachtet, daß Leute, die jahrelang von der Krankheit verschont blieben, nach Rückkehr von einer Europareise bald an Gelbfieber erkrankten und starben.

Wenn auch schon von *Marchoux, Salimbeni* und *Simond* die wichtige Tatsache ermittelt war, daß Serum der Kranken vom 4. Krankheitstage ab und in noch stärkerem Maße Serum von Rekonvaleszenten gesunden Personen Schutz gegen die experimentelle Infektion verleiht und in bestimmten Grenzen auch Heilwirkungen entfaltet, so wurde doch die genauere experimentelle Erforschung der Gelbfieberimmunität erst durch die Entdeckung der Leptospira icteroides ermöglicht. *Noguchi* stellte fest, daß Rekonvaleszentenserum, wenn es zusammen mit spirochätenhaltigen Organverreibungen oder Kulturspirochäten Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt wird, die Spirochäten abtötet und die Tiere vor Erkrankung schützt; Serum von Gesunden oder von Kranken, die kein Gelbfieber hatten, zeigte diese Wirkung nicht. Auch die Prüfung des Verwandtschaftsverhältnisses zwischen den Spirochäten des Gelbfiebers und denen der *Weil*schen Krankheit konnte jetzt mit Hilfe der Immunitätsreaktionen vorgenommen werden. Es wurden mit verschiedenen Stämmen beider Spirochätenarten an Kaninchen monovalente Sera hergestellt und im Agglutinations-, Komplementbindungs-, *Pfeiffer*schen Versuch und im Schutzversuch mit den einzelnen Kulturen wechselseitig ausgewertet. Ebenso wurde auch das Verhalten aktiv immunisierter Tiere bei späterer Infektion mit den verschiedenen Stämmen geprüft. Die Stämme der Gelbfieberspirochäte ließen sich durch alle diese Reaktionen von der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit ohneweiters differenzieren, reagierten aber untereinander im wesentlichen identisch. Nur die mit der Spirochaeta icterogenes hergestellten Sera zeigten auch schwache Verwandtschaftsreaktionen mit den Gelbfieberstämmen, und andererseits zeigten Meerschweinchen, die eine Gelbfieberinfektion durchgemacht hatten, bisweilen auch eine gewisse Resistenzsteigerung gegenüber einer Infektion mit dem Virus der *Weil*schen Krankheit. Die Verwandtschaft beider Typen ist also vielleicht so groß, daß man sie als Unterarten oder Rassen der gleichen Spirochätenart auffassen kann. Ein durch planmäßige intravenöse Immunisierung am Pferde gewonnenes Immunserum schützte Meerschweinchen je nach dem Zeitpunkt der Injektion gegen 2000—20000 tödliche Dosen der Leptospira icteroides. Im Inkubationsstadium genügten 0·0001—0·001 *ccm*; in der Fieberperiode verhüteten 0·01—0·1 *ccm* das Fortschreiten der Infektion, und nach Auftreten des Ikterus wurden durch 0·1—1·0 *ccm* Serum von 4 Tieren noch 3 gerettet. Es besteht kein Zweifel, daß ein

solches Immunserum auch beim Gelbfieber des Menschen gute therapeutische Erfolge zeitigen wird; allerdings ist eine Wirkung nur zu

Fig. 109.



Vorbereitung zur Abdichtung eines Gelbfieberhauses vor der Räucherung.

Fig. 110.



Verklebung vor der Räucherung.

erwarten, so lange noch nicht das hämorrhagische Stadium eingetreten ist und Urämie und Cholämie noch fehlen.

Bekämpfung.

Die Maßnahmen, die eine **Bekämpfung des Gelbfiebers** bezwecken, decken sich im großen und ganzen mit denen, die sich bei der Bekämpfung der Malaria als wirksam erwiesen haben. Wir besitzen allerdings kein dem Chinin entsprechendes Arzneimittel, durch das wir die

Fig. 111.



Claytonapparat, die Meteorwasserkanäle in Rio de Janeiro ausräuchernd.



Fig. 112.



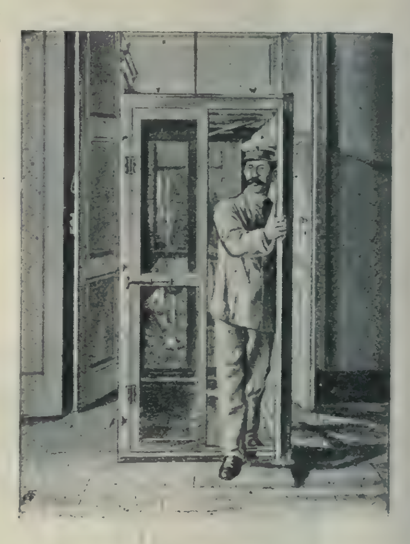
Netzkasten nach *Marchoux* in einem Gelbfieberkrankenhause in Rio de Janeiro

Gelbfiebererreger im kranken Menschen vernichten und diesen somit als Infektionsquelle für die Mücken ausschalten könnten. Jeder Gelbfieberfall und jede verdächtige Erkrankung ist zur Anzeige zu bringen. Die Erkrankten sind strengstens durch Moskitonetze oder durch Über-

führung in mückensichere Räume zu isolieren. In endemisch durchseuchten Ländern werden besondere Gelbfieberhospitäler errichtet, in denen sich diese Maßnahmen leicht durchführen lassen.

Gleichzeitig müssen möglichst weitgehende Maßnahmen zur Vernichtung der Stegomyia durchgeführt werden. Diese Aufgabe ist äußerst schwierig, aber es läßt sich, wie namentlich die Erfolge der Amerikaner in Havanna gezeigt haben, bei zielbewußtem Vorgehen in dieser Beziehung doch viel erreichen, wenn man besonders auf die Ausrottung der infizierten Stegomyiae bedacht ist. Der Kampf gegen die Mücken muß in erster Linie in der Vernichtung der Brutplätze bestehen und ist namentlich in den Gegenden in Angriff zu nehmen, wo sich neue Erkrankungsfälle zeigen, wo man also das Vorhandensein infizierter Moskitos annehmen kann. Abbrennen von Insektenpulver oder Erzeugung von schwefligen Dämpfen wird die im Innern der Wohnungen sich versteckt haltenden Stegomyiae vernichten. Die Tötung der Larven in den Gärten und in der Nähe infizierter Wohnungen gelingt am besten durch Übergießen der Tümpel und Wasseransammlungen mit Petroleum etc.


Fig. 113.


Netzkasten.

Wo sich die Stegomyia klimatischer Verhältnisse wegen nicht vermehren kann, braucht man gegen die Einschleppung des Gelbfiebers besondere Vorkehrungen nicht zu treffen. Dagegen müssen in tropischen und subtropischen Ländern alle aus Gelbfieberhäfen kommenden Schiffe mit besonderer Vorsicht behandelt werden. *Nocht* weist auf die Notwendigkeit hin, die von den Vereinigten Staaten Nordamerikas für die Behandlung solcher Schiffe erlassenen Bestimmungen allgemein einzuführen. Der Schiffsarzt muß alle während der Reise aufgetretenen fieberhaften Erkrankungen in die Bücher eintragen und zu diesem Zweck täglich zweimal die Körpertemperatur der Reisenden kontrollieren. Alle Fiebernden müssen, wenn nicht andere Ursachen für das Fieber (z. B. durch die Blutuntersuchung) ermittelt werden und Gelbfieber ausgeschlossen werden kann, wie Gelbfieberkranke in mückensicheren Häusern an Land behandelt werden. Die übrigen Insassen des Schiffes werden unter ärztliche Beobachtung gestellt und ihre Körpertemperatur zweimal täglich gemessen. Alle Räume des Schiffes müssen von Mücken befreit werden.

Die Abbildungen 109—113, die nach photographischen Aufnahmen von *M. Otto* angefertigt wurden, zeigen die in Kuba und Brasilien eingeführten Verfahren und Einrichtungen zur Vernichtung der Mücken und die Abdichtung der Wohnungen und Krankenhäuser durch Netze.

In den Gelbfieberhospitälern findet die Isolierung der Kranken durch Moskitonetze statt.

Die früher für notwendig erachteten umfangreichen Desinfektionen der Reiseeffekten und überhaupt aller Gebrauchsgegenstände, die mit Gelbfieberkranken in Berührung gewesen waren, sind völlig nutzlos. Auch die Desinfektion der Wohnung, der Dejekte, des Auswurfes usw. der Gelbfieberkranken hat keinen Zweck. Das hat sich deutlich in Havanna gezeigt, wo die Zahl der Gelbfiebererkrankungen durch die Einführung der Desinfektion gar nicht beeinflußt wurde, während die Bekämpfung und Vernichtung der Stegomyia calopus sofort ein starkes Absinken der Gelbfiebermorbidität herbeiführte. Länder, in denen die klimatischen Verhältnisse ein Fortkommen der Stegomyia unmöglich machen, sind vor dem Ausbruch einer größeren Gelbfieberepidemie überhaupt geschützt; hier könnten höchstens in warmen Räumen von Schiffen mittransportierte Mücken sich an einem eingeschleppten Krankheitsfall infizieren und so zu Neuerkrankungen Veranlassung geben. Wichtig ist es also, die Schiffe und Ladegüter von etwaigen infizierten Stegomyien zu befreien. Dazu wird eine Ausräucherung mit dem Claytonapparat die besten Dienste leisten, während die Passagiere unbeanstandet ausgeschifft werden können.

Die prophylaktischen Maßnahmen, die der Einzelne in Gelbfiebergegenden gegen die Infektion zu ergreifen hat, ergeben sich aus den obigen Darlegungen von selbst. Sie haben in der Meidung solcher Häuser, in denen frische Erkrankungen vorkamen, und in einer strengen Anwendung sicherer Moskitonetze während der Dunkelheit zu bestehen.

Kurz erwähnt seien hier noch die Beobachtungen von *Sandwirth* und *Ruffer* über das Vorkommen von epidemischem Ikterus mit 20—30% Mortalität in Ägypten, Griechenland und Syrien. Da sich die Stegomyia calopus in diesen Mittelmeerländern findet, ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich hier um eine besondere Form des Gelbfiebers handelt. Sichere Behauptungen über die Natur dieses Icterus epidemicus lassen sich aber, da der Erreger noch unbekannt ist, nicht aufstellen, ebensowenig wie über ähnliche in Indien beobachtete Erkrankungen.

Literatur.

M. Otto, Gelbfieber. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Carrol, Gelbfieber. *Menses* Handbuch der Tropenkrankh., 1. Aufl., Bd. 2, Leipzig, J. A. Barth, 1905.

Agramonte, Report of bacteriological investigations upon yellow fever. New York med. News, 1900.

Finlay, El mosquito etc. Annal. Roy. Acad. de la Havane, 1881.

Havelburg, Die Ursache des Gelbfiebers und die Resultate der prophylaktischen Bekämpfung desselben. Hyg. Rundschau, 1905.

Hoffmann, Gelbfieber, die neueste Spirochätenkrankheit. Deutsche med. Wochenschr., 1920.

Marchoux, Salimbeni u. *Simond,* Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 17, 1903, u. T. 25, 1906.

Nocht, Vorlesungen für Schiffsärzte. Leipzig, G. Thieme, 1906.

Noguchi, Etiology of yellow fever. Journ. of experim. Med., Bd. 29—33, 1919—1921.

Otto u. *Neumann,* Studien über Gelbfieber in Brasilien. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 51, 1905.

Reed, Carrol, Agramonte u. *Lazear,* Preliminary note on the etiology of yellow fever. Philadelph. med. Journal 1900.

Reincke, Die Bedeutung des Gelbfiebers für den Norden Europas. Hamburg 1875.

da Rocha-Lima, Gelbfiebergruppe und verwandte Krankheiten. Handb. d. pathogenen Protozoen, herausgeg. von *v. Prowazek.* Leipzig, J. A. Barth, 1914.

Sanarelli, Etiologie et Pathogénie de la fièvre jaune. Ann. de l'Institut Pasteur, 1897.

Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1910.

Schilling, Tropenhygiene. Leipzig, G. Thieme, 1909.

Sternberg, The history and geographical distribution of yellow fever. Janus, Arch. internat., Amsterdam 1896/1897.

Theobald, A Monograph of the Culicidae or Mosquitos. London 1901.

Thomas, British med. Journ., 1907.

---

48. VORLESUNG.

Spirochäten bei Plaut-Vincentscher Angina, Stomatitis ulcerosa, Gingivitis pyorrhoica und Alveolarpyorrhoe.

Bei den Spirochätosen ist noch eine Mandelerkrankung zu besprechen, die vorwiegend bei Erwachsenen beobachtet wird und eine gewisse Ähnlichkeit mit der Diphtherie und manchen syphilitischen Anginaformen aufweist. Bei ihr werden in den Membranen neben Kokken regelmäßig Spirochäten gefunden, die die alleinige oder dominante Rolle in der Ätiologie dieser Angina spielen. Daneben kommen, offenbar in Symbiose, eigenartige spindelförmige Bazillen vor, über die zuerst von *Babes* berichtet wurde. *Plaut, Vincent* und später *Bernheim* haben dann auf das konstante Vorkommen der Spirochäten neben den fusiformen Bazillen hingewiesen. Auch bei Erkrankungen der Mundhöhle, namentlich den mit Nekrose am Zahnfleisch oder der Wangenschleimhaut einhergehenden, finden wir die eben erwähnten Spindelbazillen und Spirochäten.

Plaut-Vincentsche Angina.

Was zunächst das **klinische Bild** der später allgemein als **Plaut-Vincentsche Angina** bezeichneten Krankheit betrifft, so verläuft der Prozeß mit Fieber. Man pflegt klinisch zwei Formen der Krankheit zu unterscheiden, die diphtheroide und die ulzeröse. Bei ersterer bilden sich auf den Mandeln schmutziggraue Pseudomembranen, die zum Zerfall neigen und nicht so fest anhaften wie echte diphtherische Membranen. Die Membranen werden nekrotisch abgestoßen und hinterlassen Geschwürsflächen, die langsam abheilen. Bei der ulzerösen Form kommt es zu frühzeitiger Nekrose des infizierten Gewebes, sodaß schmierig belegte Geschwüre entstehen, die an syphilitische erinnern. Injektion von Diphtherieserum hat auf den Verlauf der Krankheit keinen Einfluß. Das Allgemeinbefinden der Patienten ist häufig nicht wesentlich gestört, doch kommen auch ernste Erkrankungen, ja sogar Todesfälle vor. Die Krankheit dauert meist 2—4 Wochen, oft aber längere Zeit. Bemerkenswert ist, daß sie in vielen Fällen wie die aphthöse Stomatitis mit einer Eruption von Bläschen am Zahnfleisch oder der Wangenschleimhaut beginnt. Die Erkrankung der Mandeln ist häufig einseitig und kann auch durch Geschwürsbildung auf der Wangenschleimhaut kompliziert werden. Fast immer besteht starker Foetor ex ore.

Fusiforme Bazillen Vincents.

Die **„fusiformen Bazillen“** stellen 6—12 μ lange und 0·6—0·8 μ breite, an beiden Enden scharf zugespitzte, stäbchenartige Gebilde dar. Sie zeigen eine oder mehrere leichte Krümmungen und legen sich häufig zu S-förmigen Gebilden aneinander, sodaß sie an Spirillen oder Spirochäten erinnern. Zur Färbung eignet sich die *Löffler-Romanowsky*sche Methode. Der Farbstoff wird jedoch nicht gleichmäßig aufgenommen: es finden sich hellere Stellen abwechselnd mit dunkleren, sodaß ein streifiges Aussehen entsteht (Taf. **67**, *Fig. 1*). Bei Anwendung des *Romanowsky*schen Verfahrens sieht man ein oder mehrere scharf differenzierte Chromatinkörner im blau gefärbten Protoplasma (Taf. **67**, *Fig. 2*). Nach *Gram* färben sich die fusiformen Bazillen nicht. Sie sind unbeweglich.

Züchtungsversuche mit Material, das die spindelförmigen Bazillen enthält, sind auf den verschiedensten Nährböden angestellt worden. Die Angaben über die Ergebnisse lauten widersprechend. Einige Autoren sahen kleine Kolonien sich entwickeln, die aus einem Gemisch von Bakterien und Spindeln, wie sie in dem Ausgangsmaterial vorhanden waren, bestanden. Andere behaupten, daß die Spindeln auf künstlichen Nährböden nicht zur Entwicklung kommen. Eine Aufklärung hierüber war deshalb von Bedeutung, weil es bei der morphologischen Eigenart der Bazillen, ihrem Verhalten gegenüber der *Romanowsky*schen Färbung und auch gegenüber den gewöhnlichen Anilinfarben fraglich erscheinen könnte, ob sie überhaupt Bakterien darstellen, wie *Vincent* u. a. angenommen haben. Diese Frage ist dadurch entschieden, daß es *Mühlens, Veillon, Lewkowicz, Ellermann, Tunnicliff* u. a. gelungen ist, den Bacillus fusiformis sowohl wie die neben ihm fast regelmäßig bei dieser Anginaform vorkommenden Spirochäten (s. u.) zu züchten. Der Bacillus fusiformis wächst nur bei 37° C und unter streng anaëroben Verhältnissen auf Nährböden, die Serum, Aszites oder natives menschliches bzw. tierisches Eiweiß enthalten, und zwar am besten in Stichkulturen. Die gelblichweißen Kolonien werden nicht größer als 2—3 *mm* im Durchmesser; ihre Ränder sind infolge der feinen Ausläufer, die von ihnen ausgehen, oft unregelmäßig. Die Kulturen verbreiten einen fauligen, sehr unangenehmen Geruch.

Die Tierpathogenität des Bazillus ist sehr gering, selbst nach Einverleibung großer Mengen treten keine Krankheitserscheinungen auf.

Von Wichtigkeit für die Beurteilung der ätiologischen Rolle des Bacillus fusiformis ist die von *Mühlens* festgestellte Tatsache, daß er sich in jeder Mundhöhle findet, und zwar, auch ohne daß Erkrankungen bestehen, in den Belägen der Zähne an der Grenze des Zahnfleisches oft in enormen Mengen und in Reinkultur. Auch in den Lakunen normaler Tonsillen, ferner bei Balanitis erosiva, Ulcus molle und in diarrhoischen Stühlen wurde er häufig in großen Mengen gefunden. Ehe nicht der Nachweis erbracht ist, daß die bei der *Plaut-Vincent*schen Angina vorkommenden Spindelbazillen von den bei den genannten anderen Krankheiten und in der gesunden Mundhöhle gefundenen verschieden sind, wird man davon Abstand nehmen müssen, den Bacillus fusiformis als Erreger dieser Anginaform zu erklären.

Spirochätenbefunde.

Neben den spindelförmigen Bazillen finden sich in den Ausstrichen, die aus den Membranen bei *Plaut-Vincent*scher Angina ge-

macht werden — besonders empfehlenswert ist hier auch das Tuschepräparat! —, regelmäßig andere Bakterien in wechselnder Menge und feine **Spirochäten.** Die Bakterien sind als harmlose Schleimhautepiphyten oder höchstens als Misch- oder Sekundärinfektionserreger aufzufassen. Bemerkenswerter ist indessen das regelmäßige Vorkommen der Spirochäten zusammen mit den spindelförmigen Bazillen (Taf. **66**, *Fig. 1* und Taf. **67**, *Fig. 2*).

Mühlens hat durch getrennte Reinzüchtung den Nachweis erbracht, daß diese Spirochäten nicht etwa ein Entwicklungsstadium der fusiformen Bazillen darstellen. Die Spirochäten wachsen nur bei Körpertemperatur und nur anaërob, und zwar auf serumhaltigen Nährböden in der Tiefe des Impfstiches. Die Kolonien der Spirochaeta dentium, deren Reinzüchtung *Mühlens* gelungen ist, sind klein und erscheinen wie bandartig als leicht weißlich getrübte Stellen des Nährmediums. Sie lassen sich am besten bei durchfallendem Licht gegen grauen Hintergrund betrachten. Ältere Kolonien zeigen ein gelbliches Zentrum und Ausläufer, Stichkulturen eine wolkige Trübung längs des Impfstiches und perlschnurartige Kolonien. Oft trübt sich der Nährboden in ganzer Ausdehnung milchig. Die Kulturen haben, ähnlich wie die des Bacillus fusiformis, einen stechend widerlichen Geruch. Oberflächenkulturen sind bisher nicht gelungen. In den Nährböden halten sich die Spirochäten längere Zeit, bis zu 3 und 4 Wochen, lebensfähig. Über die Züchtung der anderen Spirochätenarten gehen die Ansichten noch auseinander. *Kranz* und *Schloßberger* konnten durch Verimpfen von spirochätenhaltigem Eiter auf erstarrtes Pferdeserum auch ein Wachstum der gröberen Mundspirochäten, allerdings nur in Mischkultur mit Bakterien erzielen.

Fusiforme Bazillen und Spirochäten lassen sich in geringer Menge mitunter auch in der wenig gepflegten Mundhöhle Gesunder und vor allem bei Mundentzündungen aller Art nachweisen. Besonders findet man sie bei Stomatitis ulcerosa, bei Noma und bei luetischer Angina symbiontisch vereinigt. Hier treten sie aber niemals in so großen Mengen auf, wie bei der *Plaut-Vincent*schen Angina, bei der sie ganz regelmäßig und sozusagen in Reinkultur festzustellen sind.

Nach *Jochmann* sind als Erreger der Krankheit in erster Linie die Spirochäten aufzufassen, nicht, wie z. B. *Vincent* und auch *Reiche* annahmen, die Spindelbazillen. Es ist unwahrscheinlich, daß z. B. infolge Herabminderung der lokalen Resistenz die an sich harmlosen, in jeder Mundhöhle vorkommenden Spirochäten zu besonders pathogenen Wirkungen befähigt werden und nun in Symbiose mit den fusiformen Bazillen ihr Zerstörungswerk auf der Schleimhaut der Tonsillen und der Mundhöhle ausüben. Vielmehr muß die *Plaut-Vincent*sche Spirochäte als eine besondere pathogene Art und als Erreger dieser auch klinisch charakteristischen Krankheit aufgefaßt werden.

Eine Stütze für die Annahme der dominanten Bedeutung der Spirochäten bei der Angina Vincenti ist die Heilwirkung des Salvarsans bei dieser Krankheit. Die Spirochäten verschwinden bald nach der intravenösen Injektion des Mittels unter gleichzeitigem Rückgang der Entzündung und Schwellung und unter Reinigung der Geschwüre. Auch lokale Pinselungen mit Salvarsanlösungen (0·1 auf 5·0 Glyzerin) haben sich therapeutisch bewährt.

In nahem ätiologischen Zusammenhang mit der *Plaut-Vincent*schen Angina stehen mehrere ziemlich weitverbreitete Krankheiten der Mundhöhlenschleimhaut: die Stomatitis ulcerosa, die Gingivitis pyorrhoica und die Alveolarpyorrhoe.

Stomatitis ulcerosa.

Bei der **Stomatitis ulcerosa** werden am Zahnfleischrand oder am Zungenrande anfangs entzündliche Schwellungen, später mehr oder weniger ausgedehnte Ulzerationen gefunden, die sich dann sekundär als sogenannte Abklatschgeschwüre auch auf der Wangenschleimhaut bilden. Die Ränder der ulzerierten Stellen sind intensiv gerötet und die Geschwürsflächen meist überaus leicht blutend; vorwiegend tritt die Erkrankung an den Schneidezähnen und an den Weisheitszähnen auf.

Das Primäre bei dieser Erkrankung ist stets ein Epithelverlust in der Mundschleimhaut; bei intakter Schleimhaut kommt es nie zur Stomatitis ulcerosa. Man kann 3 verschiedene Formen unterscheiden: 1. die primäre Stomatitis ulcerosa als selbständiges Krankheitsbild; 2. die im Gefolge gewisser Metallvergiftungen (Quecksilber, Wismuth, Blei, Gold, Kupfer, Phosphor) und 3. die sekundär als Teilerscheinung schwerer hämorrhagischer Diathese (Noma, Skorbut u. a) auftretende ulzeröse Stomatitis *(Kranz)*. Der Grund der Geschwüre ist mit graugelblichen Massen bedeckt und enthält, wie ein gefärbtes Präparat, das *Burri*sche Tuscheverfahren oder die Dunkelfelduntersuchung zeigt, große Mengen von Spirochäten, die den *Plaut-Vincent*schen ähnlich oder mit ihnen identisch sind, und ebenfalls fusiforme Bazillen in großer Zahl. Es besteht starker Foetor ex ore. Die Infektion kann sich, namentlich bei Kindern, mit starker Schwellung der Gewebe auf die Wangen- und Mundschleimhaut ausbreiten und durch septische Komplikationen den Tod herbeiführen. Die intravenöse und vor allem die lokale Anwendung des Salvarsans führt unter Verschwinden der Spirochäten zur Heilung dieser Infektion und beweist dadurch, daß diesen Mikroorganismen bei dem Zustandekommen des Krankheitsprozesses eine wesentliche Rolle zukommt.

Gingivitis pyorrhoica *und* Alveolarpyorrhoe.

Unter dem Namen „Alveolarpyorrhoe“ wurden bisher verschiedene mit Eiterausfluß aus Zahnfleischtaschen und Zahnfächern einhergehende Erkrankungen zusammengefaßt, was auch die widersprechenden Resultate bei den gleichen therapeutischen Maßnahmen erklärt. Von verschiedenen Autoren wurde die mit Eiterabsonderung einhergehende Gingivitis, die als **Gingivitis pyorrhoica** zu bezeichnen ist, gleichfalls als Alveolarpyorrhoe bezeichnet. Das ist nicht angängig. *Loos* und *Kranz* betonen mit Recht, daß auch nach dem Sitz des Krankheitsprozesses zu unterscheiden ist zwischen der Gingivitis pyorrhoica, bei der sich die Eiterung auf Zahnfleischtaschen beschränkt, und der **Alveolarpyorrhoe,** bei der ein Eiterungsprozeß im Zahnfach besteht. Bei der Gingivitis pyorrhoica sind im eitrigen Sekret und im Geschabsel aus der Tiefe der Taschen, die zwischen Zahnfleisch und Zahn entstehen, wie *Gerber, Kolle* und *Beyer* nachwiesen, Spirochäten und fusiforme Bazillen in großer Menge nachweisbar (Taf. **66**, *Fig. 2*). Die intravenöse und lokale Anwendung des Salvarsans führt unter Verschwinden der Spirochäten zur Heilung dieser Krankheit und beweist dadurch, daß bei ihrer Ätiologie Spirochäten dominant beteiligt sind. Infektionsversuche mit Reinkulturen der

Fig. 1.

Sp. inaequalis

Sp. dentium

Sp. tenuis

Sp. undulata

Sp. denticola

Sp. recta

Verschiedene Formen der Mundspirochäten nach *Gerber*.

Fig. 2.

Sp. dentium

Sp. inaequalis

Sp. tenuis

Sp. denticola

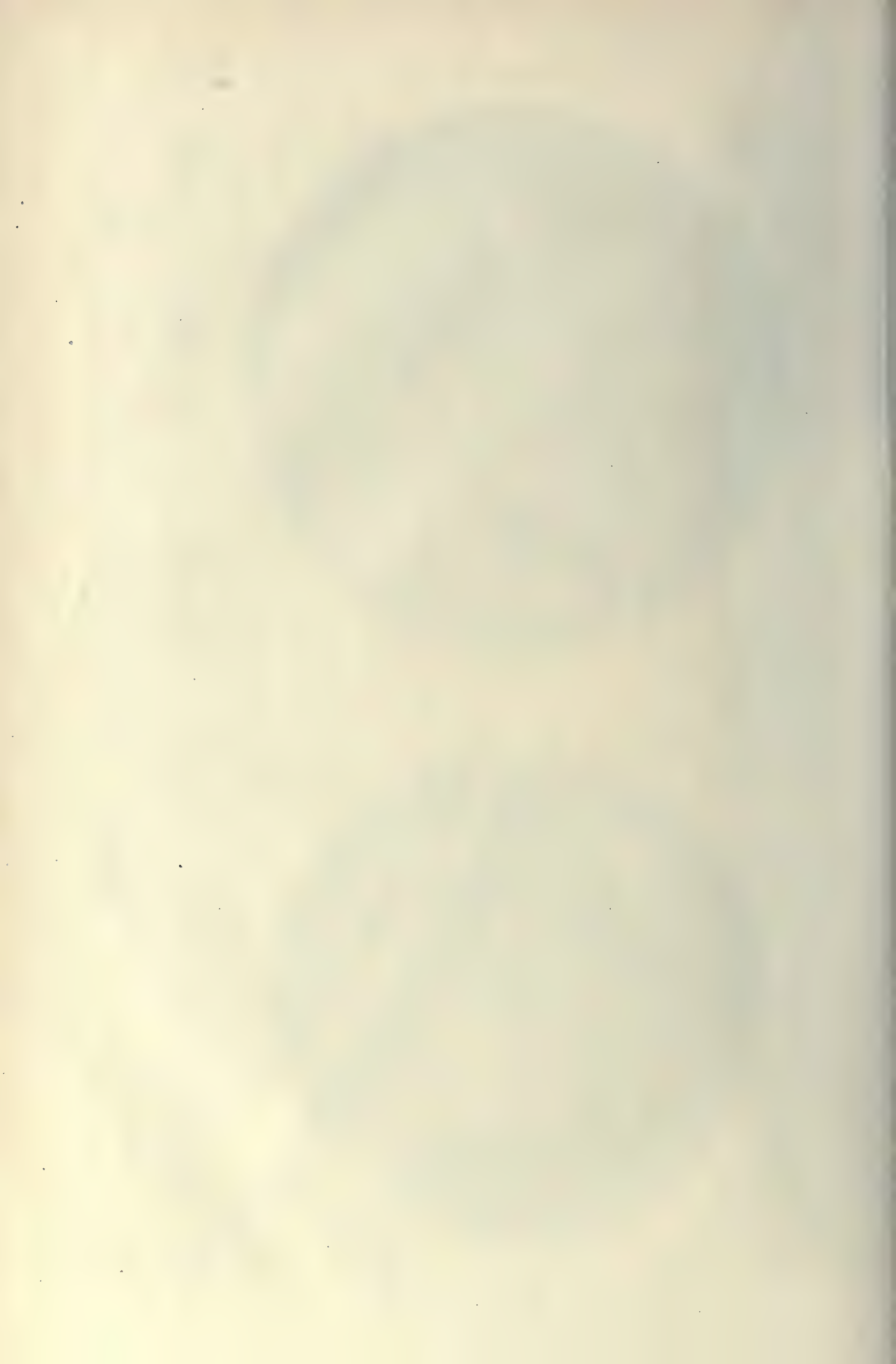
Sp. undulata

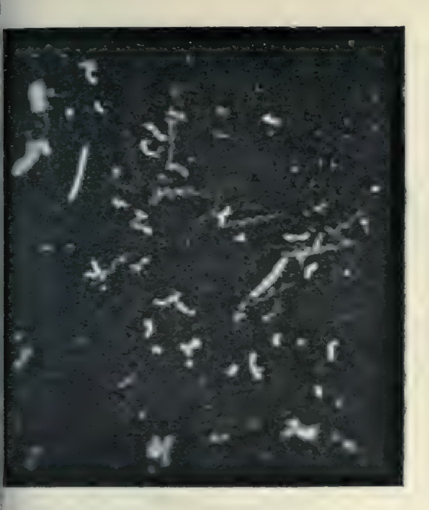
Sp. dentium

Sp. recta

Mundspirochäten. Starke Vergrößerung. (Nach *Gerber*.)

rlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





Spirochäten bei *Plaut-Vincent*scher Angina.
Tuschepräparat.



Fig. 2.

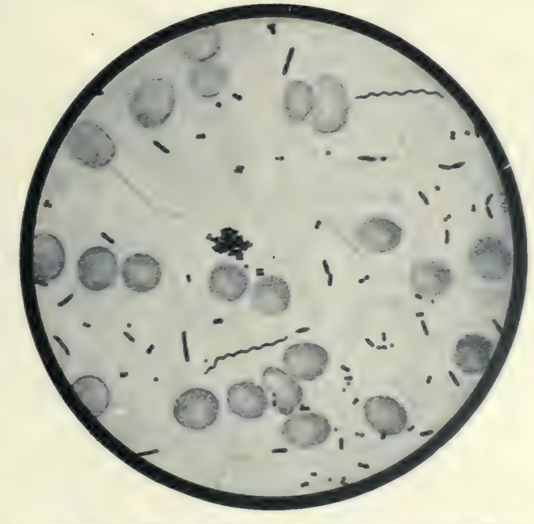
Spirochäten bei Gingivitis pyorrhoica.
Tuschepräparat.

Fig. 3.



Spirochaeta pallida im Dunkelfeld. V. = $^{1000}/_{1}$.

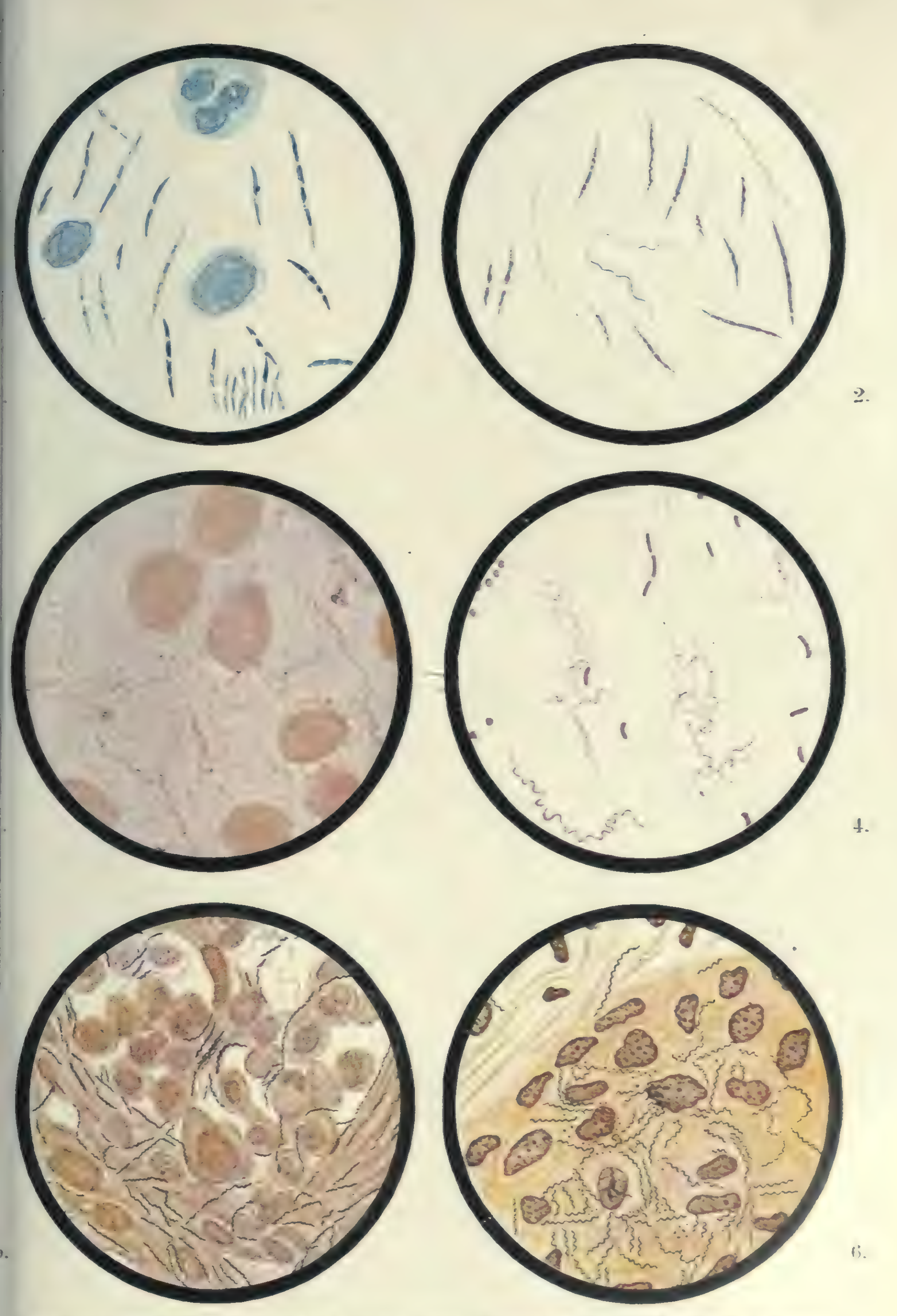
Fig. 4.



Spirochaeta pallida und Spirochaeta refringens im Ausstrich aus dem Sekret eines nässenden breiten Kondyloms.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





1. Ausstrichpräparat aus Mandelbelag bei Angina Vincenti. Färbung mit verdünntem Boraxmethylenblau. — 2. Spirochäten und fusiforme Bazillen bei Angina Vincenti. Chromatinfärbung. — 3. Deckglaspräparat aus Gewebssaft einer nässenden Papel, Färbung nach *Giemsa*. Vergr. 1 : 1000. Nach *Sobernheim*. — 4. Deckglaspräparat aus Gewebssaft der geschwollenen Leistendrüsen. Färbung nach *Giemsa*. Vergr. 1 : 1000. Nach *Sobernheim*. — 5. Schnitt durch die Lunge eines hereditär-syphilitischen Kindes (weiße Pneumonie). Färbung nach *Levaditi*. Nach *Finger*. — 6. Schnitt durch Primäraffekt bei hereditärer Lues. Färbung wie bei 5.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



verschiedenen Spirochäten müssen zeigen, ob hier eine spezifische Spirochätenart als Erreger anzusehen ist oder mehrere, die in Symbiose leben, und inwieweit diese Gingivitis pyorrhoica ätiologisch mit der Stomatitis ulcerosa in Zusammenhang steht.

Bei der eigentlichen Alveolarpyorrhoe dagegen kommen Spirochäten oder sonst bestimmte Mikroorganismen als Erreger nicht in Betracht und demgemäß ist auch das Salvarsan bei ihr wirkungslos.

Auch bei dieser Erkrankung beginnt der Prozeß am Zahnfleischrand als eine Gingivitis, die durch irgendeine Gewebsschädigung bedingt wird. Als äußere Läsionen kommen mechanische, thermische oder bakterielle in Frage, die unter Umständen gemeinsam wirken, als innere chemische oder chemisch-toxische Schädigungen in Verbindung mit Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Gicht, Infektionskrankheiten). Im Beginn besteht stärkere Abstoßung am Zahnfleischrand („marginaler Detritus"), die Interdentalpapillen sind geschwollen und bläulichrot verfärbt. Es kommt zu geschwürigem Zerfall und zur Tiefenwucherung des Epithels der Mundschleimhaut, zum Übergreifen auf die Wurzelhaut und zur Bildung der charakteristischen Taschen. In diesen lagert sich Zahnstein ab und mit ihm Kokken, Spirochäten, Faden-, Schimmel- und Sproßpilze aller Art. Dadurch wird die Epithelwucherung, die Eiterbildung und die Umwandlung des Bindegewebes in zellreiches Granulationsgewebe weiter gefördert. Die Wurzelhaut und die Knochenwand werden zerstört. Die klinischen Verschiedenheiten des Verlaufes bis zu der typischen Pyorrhoea alveolaris sind offenbar zum Teil durch die zugrundeliegende Gewebsschädigung bedingt, zum Teil aber auch durch die verschiedene Wirkung und Virulenz der in das Zahnfleisch und die Taschen eindringenden Mikroorganismen.

Die Schwierigkeit der Differenzierung der bei diesen Erkrankungen gefundenen Spirochäten und ihrer Abgrenzung von den in der gesunden Mundhöhle saprophytisch vorkommenden liegt in dem Umstande, daß einerseits die Reinzüchtung der Arten oft nicht gelingt und daß selbst in Kulturen und Kolonien nicht immer eine Unterscheidung möglich ist, ob es sich um Abarten oder differente Spezies handelt. Mikroskopisch aber ist, worauf besonders *Gerber* hinweist, unter den in der Mundhöhle vorkommenden Spirochäten eine scharfe Differenzierung sowohl im Dunkelfeld wie im gefärbten Präparat unmöglich. *Gerber* hat auf Grund sorgfältiger Untersuchungen folgendes systematische Schema aufgestellt, das die Abgrenzung der Mundspirochäten (Taf. 65, *Fig. 1* u. *2*) nach Größe, Zahl und Weite der Windungen, Dicke etc. im mikroskopischen Bilde ermöglichen soll:

1. Spir. undulata } = Spir. buccalis.
2. Spir. inaequalis (Erstarrungsform von 1?) }
3. Spir. dentium } = Spir. dentium.
4. Spir. denticola }
5. Spir. tenuis } = Abarten von 1 und 2, 1 oder 2? = Spir. Vincenti?
6. Spir. recta }

Die morphologischen Charakteristika haben allerdings keinen absoluten, sondern nur einen relativen Wert. Es ist z. B. schwer, manche saprophytische Spirochäten von der Spirochaeta pallida abzugrenzen. Auch Formen, die von der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit morphologisch nicht unterschieden werden können, kommen als Saprophyten in der Mundhöhle vor (sog. Spir. trimerodonta, *Hoffmann*).

Literatur.

Abel, Zur Bakteriologie der Stomatitis ulcerosa. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Beitzke, Über Angina mit fusiformen Bazillen. Münchener med. Wochenschr., 1901.
Bernheim, Über einen bakteriellen Befund bei Stomatitis ulcerosa. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 23, 1898.

Beyer, Alveolarpyorrhoe. Med. Klinik, 1917.
Blühdorn, Zur Frage der Spezifizität der *Plaut-Vincent*schen Anginaerreger. Deutsche med. Wochenschr., 1911.
Bruce, On Vincenti Angina. Lancet, 1904.
Czaplewski, Eulenburg-Kolle-Weintrauds Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, Bd. 1, 1904.
Ellermann, Über die Kultur der fusiformen Bazillen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 37, 1904.
Gerber, Spirochäten in den oberen Luft- und Verdauungswegen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 56, 1910.
Gins, Bacillus fusiformis. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.
Kolle, Spirochätenbefunde bei Alveolarpyorrhoe. Med. Klinik, 1917.
Kranz, Zur Pathologie, Pathogenese und Therapie der Alveolarpyorrhoe. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., 1919. — Die Alveolarpyorrhoe, ihre Ätiologie, Pathologie und Therapie. Berlin, Meusser, 1922.
Kranz und *Schloßberger,* Über die Züchtung von Mundspirochäten. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde, 1921.
Loos, Über atrophische und dystrophische Zustände am Zahnfortsatz. Deutsche zahnärztl. Wochenschr., 1922.
Mayer und *Schreyer,* Zur Klinik und Ätiologie der Angina membranacea. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
Miller, Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig 1902.
Mühlens und *Hartmann,* Über Bac. fusiformis und Spiroch. dentium. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten, Bd. 55, 1906.
Plaut, Studien zur bakteriellen Diagnostik der Diphtherie und der Anginen. Deutsche med. Wochenschr., 1894.
Rodella, Il bac. fusiforme di *Vincent-Bernheim.* Giorn. di R. Societ. ital. d'Igiene, 1903.
Salomon, Weitere Mitteilungen über Spirochätenbazillen-Angina. Deutsche med. Wochenschr., 1901.
Többen, Über Angina und Stomatitis ulcerosa. Berliner klin. Wochenschr., 1904.
Vincent, Recherches bact. sur l'angine à bac. fusiforme. Ann. de l'Institut Pasteur, 1899.
Wright, On a trypanosomalike organism. Lancet, 1904.

49. VORLESUNG.

Syphilis und Framboesie.

I. Syphilis.

Geschichtliches.

In den Schriften des Altertums, namentlich den erotischen, finden sich viele Angaben über Geschlechtskrankheiten. Nachweislich ist aber bei den alten Kulturvölkern, einschließlich der Japaner und Inder, nur der Tripper vorgekommen. Ob der weiche Schanker schon im Altertum in Europa vorkam, ist nicht mehr mit Sicherheit festzustellen. Die genauen Forschungen von *I. Bloch* lassen keinen Zweifel darüber, daß die Syphilis im Jahre 1493 von Amerika durch die Besatzung der Schiffe des Columbus nach Europa eingeschleppt ist. Mit ungeheurer Schnelligkeit verbreitete sie sich durch die Truppen Karl VIII. von Frankreich während des Feldzuges gegen Neapel 1494/95 zuerst in Italien, von da über ganz Europa in Form einer Pandemie. Dann überzog sie die ganze Welt und wurde überall eine der gefürchtetsten Seuchen. In den Chroniken der zeitgenössischen Ärzte und Geschichtsschreiber wird dieses wichtige Ereignis der Verbreitung der Syphilis, des „Morbus novus et inauditus", ausführlich besprochen. Fast jedes Land, in das die Syphilis eingeschleppt wurde, benannte sie nach ihrer angenommenen Herkunft; so bezeichneten sie die Deutschen als „Franzosenkrankheit", die Franzosen als „Mal de Naples", die Russen als „polnische Krankheit".

Die Syphilis trat während der letzten Jahre des 15. und in den ersten Dezennien des 16. Jahrhunderts in schwerer Form auf und ging erst gegen Mitte oder Ende des letzteren in die noch heute beobachtete Form über. Unter dem Eindruck der gewaltigen Verbreitung wandten die Ärzte ihr ganzes Interesse dieser Seuche und den Geschlechtskrankheiten überhaupt zu und gelangten bei ihren Untersuchungen und Betrachtungen zur Auffindung eines Heilmittels, des Quecksilbers, aber auch zu teilweise irrtümlichen Vorstellungen über die Natur der Krankheit und ihre Heilung. Das Quecksilber war im Orient als Mittel gegen Hauterkrankungen schon lange bekannt und wurde deshalb bei den syphilitischen Hautaffektionen versuchsweise verwendet. Als es sich bei äußerlicher Anwendung wirksam zeigte, gab man es auch innerlich, vielfach allerdings in übergroßen Dosen bis zum Auftreten schwerer Durchfälle. So trat bald eine Gegenströmung unter den Ärzten gegen die Anwendung des Mittels ein; man faßte die tertiären Erscheinungen als Folgen der Quecksilberwirkung auf. Die ärztliche Welt war hinsichtlich der Syphilisbehandlung in zwei Lager — Merkurialisten und Antimerkurialisten — geteilt.

Um diese Zeit entstand auch die Lehre von der Identität der verschiedenen venerischen Gifte. Zwar unternahm es der englische Arzt *John Hunter*, experimentell die Frage durch Verimpfung der Sekrete der verschiedenen Geschlechtskrankheiten zu klären, aber er deutete, wie wir jetzt wissen, die Ergebnisse in falschem Sinne. Er verimpfte nämlich Sekret einer von ihm als Tripper angesehenen Affektion und erzielte ein typisches syphilitisches Geschwür mit nachfolgenden Drüsenschwellungen. Es ist anzunehmen, daß *Hunter* von einem tripperkranken Syphilitiker oder vielleicht von einer syphilitischen Induration der Harnröhrenmündung abimpfte. Es entstand so die *Hunter*sche Identitätslehre der Gonorrhoe und Lues. Diese Irr-

lehre erhielt sich trotz ihrer einwandfreien Widerlegung durch Experimente von *Benjamin Bell* bis in das 19. Jahrhundert. Erst *Ricord* beseitigte sie endgültig, indem er durch zahlreiche Impfversuche und genaue klinische Untersuchung die Verschiedenheit des Trippers von der Syphilis nachwies. Obwohl auch *Ricords* Schlußfolgerungen noch manche Irrtümer enthielten, so z. B. die Annahme einer ätiologischen Einheit von Ulcus durum und Ulcus molle und der Nichtinfektiosität der sekundären Syphilis, hatte die Forschung doch nun feste Grundlagen, auf denen die Experimentatoren weiter bauten. *v. Rinecker, Anonymus* und *Wallace* stellten die Infektiosität der Syphilitiker auch während der sekundären Periode der Krankheit fest, und *Clerc, Bassereau, Rollet, v. Bärensprung, Zeissl* u. a. begründeten experimentell die Lehre von der ätiologischen Verschiedenheit des harten und weichen Schankers und der Abgrenzung des Trippers von beiden.

Die ätiologische Forschung brachte weitere Fortschritte, als im Jahre 1889 die Ätiologie des Ulcus molle von *Ducrey* durch Entdeckung des nach ihm benannten Streptobazillus geklärt wurde. Nach dem Erreger der Syphilis ist angesichts der offenkundigen Infektiosität dieser Krankheit schon seit langer Zeit eifrig geforscht worden. Schon im 17. Jahrhundert sahen *Athanasius Kircher* (1658) und *David Abercromby* kleinste Lebewesen als das Contagium animatum der Syphilis an. Als die Verbesserung der optischen Hilfsmittel eingehendere Studien ermöglichte, wurden eine ganze Anzahl Mikroorganismen der verschiedensten Art als Erreger der Lues angesprochen. Aber einer strengen Kritik haben alle diese Angaben nicht Stich gehalten. So konnten z. B. die säurefesten Stäbchen, die *Lustgarten* in syphilitischen Produkten nachgewiesen hatte, bei Nachprüfungen als regelmäßige Befunde nicht anerkannt werden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich hier um Smegmabazillen gehandelt hat. Die Angaben von *van Niessen*, der ziemlich große Bazillen als Erreger der Lues beschrieben hat, sind nicht ernst zu nehmen. *Siegel* fand im Blute und im Organsaft der erkrankten Gewebe bei syphilitischen Menschen und Affen $^1/_2$—1 μ große, zuweilen auch kleinere, meist birnförmig gestaltete, mit Geißeln versehene Gebilde, die er als Protozoen ansah und als „Cytorrhyctes luis" bezeichnete. Aber auch diese Befunde konnten nicht bestätigt werden. Es handelt sich hier um nichtspezifische Elemente, die auch in normalen menschlichen und tierischen Geweben und Flüssigkeiten vorkommen. Auch Spirochäten waren als Ursache der Syphilis von *Schwediam* und *Donné* um 1830 beschrieben worden; aber es handelte sich hier, wie *Rille* und *E. Hoffmann* bewiesen haben, um harmlose Saprophyten, die Spirochaeta refringens.

Einen wichtigen Fortschritt in der Erforschung der Syphilis stellte der von *Metschnikoff* und *Roux* erbrachte Nachweis dar, daß durch Verimpfung menschlicher syphilitischer Krankheitsprodukte auf Affen eine der menschlichen Syphilis ähnliche und von Affe zu Affe weiter verimpfbare Krankheit entsteht. Durch die 1907 gelungene Übertragung der Syphilis auf Kaninchen, bei der zunächst die Impfung in die Kornea, dann in die Haut und Schleimhaut der Genitalorgane erfolgreich war, wurde dann *(Bertarelli, Truffi, Uhlenhuth)* die Möglichkeit gegeben, die Experimentalforschung an einem auch in Europa leicht zu beschaffenden Versuchstier durchzuführen. Es war dadurch auch die Grundlage für die noch zu erwähnenden chemotherapeutischen Versuche von *P. Ehrlich* geschaffen.

Im Jahre 1905 entdeckte *Schaudinn* im Gewebssaft einer syphilitischen Papel eine außerordentlich zarte Spirochäte, die er wegen ihrer schlechten Färbbarkeit mit Anilinfarben „Spirochaeta pallida" nannte. Nach *Metschnikoffs* Angabe haben *Bordet* und *Gengou* diese Spirochäte bereits vor *Schaudinn* gesehen, aber für etwas Zufälliges gehalten und nicht weiter verfolgt. In gemeinsamer Arbeit mit *E. Hoffmann* hat *Schaudinn* dann das Vorkommen der Spirochaeta pallida auch in anderen syphilitischen Manifestationen eingehend studiert und sie auch in Primäraffekten, syphilitischen Leistendrüsen usw. gefunden. Der weitere Ausbau des Spirochätennachweises ist Gegenstand äußerst zahlreicher Untersuchungen zuerst von *E. Hoffmann*, nach ihm von den Syphilidologen fast aller Länder gewesen. Die ätiologische Bedeutung der Spirochaeta pallida ist, wenn auch gewisse Fragen noch der endgültigen Lösung harren, über allem Zweifel erhaben. In den Primäraffekten und den Krankheitsprodukten der sekundären Periode dieser Infektionskrankheit wird sie fast stets gefunden. Ihr Nachweis ist deshalb von großer diagnostischer Bedeutung vor allem für das Frühstadium des Schankers geworden. Aber auch bei der tertiären Form und ebenso bei hereditärer Syphilis, bei Paralyse und Tabes konnte sie nachgewiesen werden. Die Zahl der positiven Befunde und ebenso die der negativen Kontrolluntersuchungen bei Ge-

sunden oder an anderen Krankheiten Leidenden ist so groß, daß die Spirochäte als der Erreger der Syphilis mit Sicherheit angesehen werden kann, zumal neuerdings von *Mühlens, Hoffmann, Noguchi, Grouven, Sowade, Arnheim* u. a. das letzte der *Koch*schen Postulate — die Kultivierung und erfolgreiche Verimpfung der Reinkulturen — erfüllt ist. Bei anderen Krankheiten, die zweifellos nichtsyphilitischen Ursprungs sind, werden Spirochäten mit allen für die Spirochaeta pallida charakteristischen Merkmalen nie gefunden. Ein letzter Beweis für die alleinige Rolle der Spirochäte als Virus der Syphilis ist in der Heilungsmöglichkeit der Syphilis durch das Salvarsan, das spezifisch auf Spirochäten wirkende Heilmittel *Paul Ehrlichs*, erbracht worden.

Spirochaeta pallida. *Morphologie und Beweglichkeit.*

Die **Spirochaeta pallida** (Taf. **68** u. **69**) ist ein spiraliges Gebilde, dessen Länge im Mittel 6—15 μ, in selteneren Fällen aber auch bis zu 26 μ beträgt. Ihre Dicke ist kaum meßbar, sie beträgt schätzungsweise bis etwa $^1/_4$ μ. Die Zahl der Windungen schwankt zwischen 6—30. Die Windungen, die im einzelnen etwa $^4/_5$—$^2/_3$ μ breit sind, sind eng und steil, sie nehmen nach den beiden Enden der Spirale meist an Höhe ab. Die Enden der Spirochäte sind leicht zugespitzt und weisen zuweilen 1, oder seltener auch 2 fadenförmige Fortsätze auf. Ob auch die Syphilisspirochäte, ebenso wie manche größere Spirochätenarten, eine undulierende Membran besitzt, konnte mit Sicherheit bisher noch nicht festgestellt werden. *Schaudinn* gab an, daß ihr Querschnitt **nicht bandartig, sondern kreisrund** sei.

Untersucht man Gewebssaft aus nicht ulzerierten syphilitischen Primäraffekten im ungefärbten Zustande mit der Ölimmersion — am zweckmäßigsten bei Dunkelfeldbeleuchtung —, so kann man feststellen, daß die Spirochäten eine sehr charakteristische Eigenbewegung aufweisen, die unter Umständen recht lebhaft sein kann. Sie besteht in einer Rotation um die Längsachse und in Beugebewegungen des ganzen Körpers. Auch Ortsveränderungen durch Vor- und Rückwärtsgleiten um das Mehrfache der Eigenlänge sind zu beobachten.

Schaudinn selbst urteilte über die morphologischen Eigentümlichkeiten der Syphilisspirochäte folgendermaßen: „Bei vergleichenden Untersuchungen findet man bald heraus, daß die in rein syphilitischen Produkten allein vorkommende Spirochaeta pallida nur eine geringe Variationsbreite besitzt und im Gegensatz zu den meisten übrigen bekannten Spirochäten leicht zu charakterisieren ist. Am lebenden Objekt ist die Unterscheidung von anderen Formen bei einiger Übung wohl am leichtesten; die Zartheit und das geringe Lichtbrechungsvermögen der Spirochaeta pallida, vereinigt mit der charakteristischen Gestalt der Spirale mit engen, tiefen, regelmäßigen meist zahlreichen (10—26) Windungen, sind kaum mit anderen Objekten zu verwechseln. Die Hauptsache ist aber, daß man am lebenden Objekt erkennen kann, daß der Organismus diese typische Spirale nicht nur im Zustande der Bewegung, sondern auch beim Stillstehen aufweist, während alle übrigen ähnlichen Spirochäten die spiralige, mit engen Windungen versehene Einrollung nur während der lebhaftesten Bewegung zeigen, in der Ruhe aber in die flachgewundene, mehr der geraden Linie sich nähernde Gestalt zurückkehren. Das eigentümlich starre, man könnte sagen, gedrechselte Aussehen der Spirochaeta pallida beruht aber darauf, daß die Spirale bei ihr präformiert ist und nur gelegentlich bei Schädigungen aufgegeben wird, während umgekehrt die übrigen Formen die enge Spirale nur gelegentlich bei lebhafter Rotation bilden, um bei Rückkehr zur Ruhe sich zu strecken."

Wenn man die Präparate durch Umranden der Deckgläschen mit Wachs gut gegen Austrocknung und gegen den Zutritt der Luft schützt und sie im Brutschrank bei 37° C aufbewahrt, findet man noch nach vielen Stunden die Spirochäten in Form und Beweglichkeit unverändert vor. Zur Verdünnung des Gewebssaftes wird am besten mit physiologischer Kochsalzlösung oder Normosallösung verdünntes Blutserum von

Menschen, Kaninchen oder Pferden benutzt; Glyzerin schädigt die Form und die Eigenbewegung schnell in erheblichem Grade.

Färbbarkeit. Das färberische Verhalten der Spirochaeta pallida ist insofern besonders charakteristisch, als sie die Farblösungen sehr viel schwerer annimmt als andere Spirochäten. Diese Eigenschaft hat ihr ja auch den Namen „pallida“ eingetragen. Wir können nicht alle die zahlreichen Färbeverfahren beschreiben, die zu einer schnellen und sicheren Auffindung dieses Mikroben empfohlen worden sind, wollen uns vielmehr auf die wichtigsten und allgemein gebräuchlichen beschränken.

Zur Färbung von Gewebssaft-Ausstrichpräparaten eignet sich am besten die *Giemsa*sche Methode. Die sehr dünn ausgestrichenen Präparate werden zur Fixierung entweder 15—20 Minuten lang in Alkohol absolutus gelegt oder aber für einen Augenblick Formalin- oder Osmiumsäuredämpfen ausgesetzt. Bei der letztgenannten Art der Fixierung soll die Form der Spirochäten am wenigsten verändert werden. Die frisch bereitete Farblösung muß mindestens 1 Stunde einwirken, doch ist eine 4—6—12stündige Färbung meist vorzuziehen. Haben sich störende Niederschläge gebildet, so können diese nach *Neumanns* Angaben durch kurzes Abspülen mit 90proz. Alkohol und kurze Nachfärbung mit Giemsalösung beseitigt werden. Nach *Weidenreichs* Erfahrungen soll sich Niederschlagsbildung ganz vermeiden lassen, wenn man die zu beschickenden Objektträger schon vor der Herstellung des Ausstriches mit Osmiumdämpfen präpariert. Empfehlenswert ist ferner das *Herxheimer*sche Verfahren, das in 15 Minuten langer Einwirkung heiß gesättigter filtrierter Gentianaviolettlösung besteht, und die *Fontana*sche Versilberungsmethode (s. S. 832).

Sehr gute Bilder liefert die von *Ruppert* angegebene Methode: Dünne Ausstrichpräparate werden nach guter Trocknung an der Luft 1—2 Minuten in *Ruge*scher Lösung A (1·0 Eisessig, 20·0 Formalin, 100·0 Wasser) fixiert und nach Wasserspülung mit gesättigter wässeriger Brillant-Reinblau-8-G-Extraktlösung übergossen. Nach Aufkochen, Abkühlung und Wasserspülung erfolgt Nachfärbung der Präparate mit verdünnter *Ziehl*scher Lösung (1:5) für 3 Sekunden.

Von den sogenannten „Schnellfärbungen“ sei die von *Giemsa* empfohlene Methode erwähnt. Man übergießt die dünnen, durch dreimaliges vorsichtiges Durchziehen durch eine mittelstarke Gasflamme fixierten Ausstriche mit einer frisch bereiteten und gut gemischten Lösung von 10 Tropfen Giemsalösung in 10 *ccm* Aq. dest. und erwärmt diese hoch über einer Gasflamme vorsichtig bis zur Dampfentwicklung. Die Farbflüssigkeit soll $^1/_4$ Minute einwirken und wird dann abgegossen. Unter Aufträufeln neuer Farblösung wird diese Prozedur 3—4mal wiederholt, nur mit dem Unterschiede, daß man das Farbgemisch das letztemal 1 Minute lang auf dem Präparat läßt. *Oppenheim* und *Sachs* erzielten gute Resultalte, indem sie die möglichst dünnen Ausstrichpräparate ohne Fixierung mit einer Mischung aus 10 *ccm* konzentrierter alkoholischer Gentianaviolettlösung und 100 *ccm* 5proz. wässeriger Karbolsäurelösung langsam bis zur Dampfbildung färbten und dann vorsichtig mit Wasser abspülten.

Die Syphilisspirochäten weisen in den Präparaten, die mit Giemsalösung gefärbt wurden, eine differentialdiagnostisch wichtige (s. S. 872) Rotfärbung, bei der Verwendung von Gentianaviolett aber einen violetten Farbton auf. Der *Gram*schen Methode gegenüber verhalten sie sich negativ. Sehr gut geeignet für das Auffinden von gefärbten Spirochäten ist das sog. Leuchtbildverfahren von *E. Hoffmann* (s. Vorlesung 1). Die Spirochäten erscheinen in grünlich-bläulichem Lichte und heben sich scharf vom Untergrunde ab. Eine brauchbare Methode zum Studium der Morphologie und zum Nachweis der Spirochäte ist auch das *Burri*sche Tuscheverfahren. An Stelle der Tusche kann auch das kolloidale Silber (Kollargol) benutzt werden.

Für den Nachweis der Syphilisspirochäte in Schnitten hat sich besonders das Verfahren *Levaditis* bewährt, das (nach *Hoffmann*) folgendermaßen ausgeführt wird: Die Fixierung geschieht mit Formalin (1 + 9 Wasser) und ist nach 24 Stunden vollendet; längerer Aufenthalt schadet nichts. Älteres und anders fixiertes Material bringt man noch einmal für 24 Stunden in frische Formalinlösung. Kleine, bis

höchstens 2 *mm* dicke Scheiben werden zunächst über Nacht in 95proz. Alkohol gelegt; am folgenden Morgen kommen sie in destilliertes Wasser, das mehrmals gewechselt wird, bis sie zu Boden sinken (10—15 Minuten). Dann werden sie in eine 100 *ccm* fassende, weithalsige, dunkle Flasche mit Glasstöpsel gebracht, die 1·5—3·0proz. Silbernitratlösung enthält, und hierin im Brutschrank bei 35—37° C 3—5 Tage belassen. Hierauf wird nach Abgießen der Argentumlösung die am besten jedesmal frisch bereitete Reduktionslösung (Pyrogallol 4·0, Formalin 5 *ccm*, Aq. dest. 100·0) über die in derselben Flasche bleibenden Stückchen gegossen, um bei Zimmertemperatur in 24—48 Stunden die Reduktion zu vollenden. Manche Autoren empfehlen, sowohl die Argentumlösung als auch die Reduktionsmischung täglich zu wechseln. Nach Vollendung der Reduktion wird kurze Zeit mit destilliertem Wasser gewaschen, dann in Alkohol von steigender Konzentration entwässert und in Paraffin eingebettet. — Noch bessere Resultate gibt die Argentum-Pyridin-Methode nach *Levaditi* und *Manouélian*. Hier kommen die Organscheiben, die in gleicher Weise, wie eben beschrieben, fixiert und gehärtet wurden, in eine jedesmal frisch zu bereitende Mischung von 90 *ccm* 1—1·5proz. Silbernitratlösung und 10 *ccm* reinstem Pyridin. In dieser Mischung werden sie in einer dunklen, mit Glasstopfen gut verschlossenen Flasche 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur und dann noch weitere 3—5 Stunden im Paraffinschrank bei 45—50° C gehalten. Dann wird diese Lösung abgegossen und, ohne vorherige Abspülung der Präparate mit Wasser, durch die Reduktionslösung ersetzt. Letztere ist stets unmittelbar vor dem Gebrauch herzustellen durch Mischung von 90 *ccm* einer 4proz. Pyrogallollösung mit 10 *ccm* reinen Azetons und Zugabe von 15 *ccm* Pyridin zu 85 *ccm* der Mischung. Sie muß bei Zimmertemperatur etwa 12 Stunden einwirken. Darauf Abspülung mit Wasser, Härtung in steigendem Alkohol und Paraffineinbettung. Es empfiehlt sich, die Schnitte, die etwa 5—8 μ dick sein sollen, mit Unnablau oder Toluidinblau nachzufärben und dann mit Ätherglyzerinmischung nach *Unna* zu differenzieren. Eine derartige Nachbehandlung ist aber nicht unbedingt notwendig.

Biologisches Verhalten.

Die Spirochaeta pallida zeigt in Ausstrichpräparaten eine gewisse Beziehung zu den Blutkörperchen, sie wird sehr oft diesen an- oder aufliegend gefunden. Nach *Schaudinn* kann sie auch in die Zellen des kranken Gewebes eindringen und demnach als Zellschmarotzer auftreten. Auch in die Ganglienzellen des Gehirns und wahrscheinlich auch in Zellen der verschiedensten Organe dringt die Spirochäte ein, wie an Schnittpräparaten nachgewiesen ist.

Die Spirochaeta pallida vermag bakteriendichte Tonfilter nicht zu passieren. Es stimmt diese Tatsache sehr wohl mit den Erfahrungen von *Klingmüller*, *Baermann*, *Uhlenhuth* und *Mulzer* u. a. überein, die feststellten, daß Filtrate von Aufschwemmungen syphilitischer Gewebe im Tierversuch unwirksam sind.

Die **Züchtung** der Spirochaeta pallida auf künstlichen Nährmedien ist zuerst *Schereschewsky* geglückt, der allerdings zunächst Mischkulturen von Spirochäten und Bakterien in halberstarrtem Pferdeserum erhielt. Reinkulturen gewann als erster *Mühlens* und züchtete sie weiter. *Noguchi* und nach ihm *W. H. Hoffmann*, *Grouven* und *Sowade*, *Arnheim* erzielten durch Verimpfung von Reinkulturen der Spirochaeta pallida bei Kaninchen syphilitische Veränderungen. Diese Befunde sind später von *F. Levaditi*, *Boas*, *Tomaszewski* u. a. bestätigt und durch weitere Versuche ergänzt worden.

Für die Züchtung sind verschiedene Nährböden angegeben worden. *Schereschewsky* brachte spirochätenhaltige Gewebsstückchen in halberstarrtes Pferdeserum, ließ es erstarren und bewahrte die damit beschickten Röhrchen bei 37° C auf. Nach 5—12 Tagen läßt sich in dem teilweise durch die Begleitbakterien verflüssigten Nährboden eine Vermehrung der Spirochäten nachweisen. *Noguchi* brachte Gewebsstückchen in einen Aszitesagar von schwach alkalischer Reaktion (2 Teile 2proz. Agar auf 1 Teil Aszitesflüssigkeit), dem ein Stück frischen Kaninchenhodens oder Niere zugesetzt ist. Der Agar wird in hoher Schicht in Reagenzgläser gefüllt, mit dem zerkleinerten Gewebsmaterial beschickt und mit Paraffin überschichtet. Andere

Autoren haben ähnliche, mit Serum oder Organflüssigkeit hergestellte Nährböden angegeben. *Ungermann* erhielt in seinem Spirochätennährboden (s. S. 804) den Syphiliserreger bis zu 10 Tagen und durch 5 Nährbodenpassagen lebensfähig. Er sah lebhafte Teilungsvorgänge und konnte in den ersten 24 Stunden durch Auszählung auch eine unzweifelhafte Vermehrung der Spirochäten durch Zwei- und Mehrfachteilung feststellen. Die frühzeitig einsetzende Degeneration überwog aber bald die Vermehrungstendenz, sodaß die Gewinnung einer unbegrenzt fortpflanzbaren Kultur, wie sie bei der Spirochaeta icterogenes, den Rekurrensspirochäten und der Hühnerspirochäte gelang, in flüssigem Serum bisher nicht möglich war.

Die Züchtung der Spirochaeta pallida gelingt nicht bei jedem Falle von Syphilis, sondern nur unter gewissen Voraussetzungen und erfordert Übung. Da die Erfahrung gezeigt hat, daß nur in einem Bruchteil der mit Gewebe beschickten Röhrchen, die vor dem Züchtungsversuch auf Sterilität geprüft werden, eine Spirochätenkultur aufgeht, ist es notwendig, stets 20—30 Röhrchen zu impfen. Das Ausgangsmaterial muß gut bewegliche Spirochäten enthalten und gut zerkleinert werden. Die Gewinnung der Spirochaeta pallida aus den ersten, stets mit Bakterien gemischten Kulturen geschieht meistens nach dem Prinzip des Verdünnungsverfahrens, wie es *Mühlens* zuerst empfahl und *Sowade* verbesserte, in Serumagar (2 Teile Agar und 1 Teil inaktivierten Pferdeserums) oder aber nach einer Methodik, die *W. H. Hoffmann* zuerst anwandte. *Hoffmann* beobachtete, daß in Mischkulturen von Bakterien und Spirochäten in der äußersten Randzone sich fast nur Spirochäten finden, die sich in den festen Nährboden weit hineinbohren. Es lassen sich Reinkulturen gewinnen, wenn man von diesen, oft leicht hauchig getrübten Partien des Agars kleine Mengen auf eine größere Anzahl frischer Röhrchen überträgt.

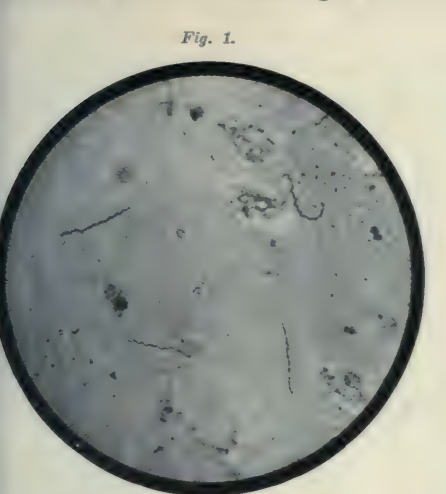
Fast jeder Forscher, der Reinkulturen der Spirochaeta pallida gewonnen hat, mußte, ehe er zu einem Resultate gelangte, viele vergebliche Züchtungsversuche anstellen, und auch diejenigen, welche die von anderen angegebenen Methoden nachprüften, machten die gleiche Erfahrung und gelangten vielfach zu Modifikationen, mit denen ihnen selbst die Züchtung gelang, anderen, die sie nachprüften, aber nicht.

Eine ganz sichere und zuverlässige Technik der Kultivierung der Spirochaeta pallida auf künstlichen Nährmedien gibt es bisher nicht. Die Gewinnung von Reinkulturen gelingt nicht mit gleicher Regelmäßigkeit wie bei den Bakterien. Namentlich versagt die Fortzüchtung der erhaltenen Kulturen sehr leicht. Wegen der Wichtigkeit, die unter Umständen gerade die Technik der Reinzüchtung der Spirochaeta pallida haben kann, ist ein weiteres Studium dieser Frage notwendig.

Über die Kulturen des Syphiliserregers und das morphologische und biologische Verhalten der „Kulturspirochäten" seien hier eine Anzahl Charakteristika mitgeteilt, obwohl betont werden muß, daß die Angaben der Autoren noch in wichtigen Punkten vielfach auseinandergehen. Die Spirochaeta pallida gedeiht nur unter anaëroben Verhältnissen, in erster Generation am besten mit Bakterien, und bildet im Agar sowohl abgegrenzte zarte Kolonien wie hauchige Trübungen. *Mühlens* vergleicht die Einzelkolonien, die in Stichkulturen am häufigsten sind (Taf. 68, *Fig. 4*), mit denen des Schweinerotlaufbazillus. Die Reinkulturen sind völlig geruchlos; angeblicher übler Geruch ist wohl stets auf Begleitbakterien zurückzuführen. Streng anaërobe Bedingungen sind besonders für die Züchtung in flüssigen Nährböden erforderlich, die Serum oder Blut als Zusatz erhalten müssen.

Die Morphologie der Kulturspirochäten (Taf. 68, *Fig. 5*) wird von den einzelnen Autoren ebenso different angegeben wie das biologische Verhalten der Kulturen. Offenbar spielen Unterschiede in der Zusammensetzung des Nährbodens für das morphologische Verhalten der Spirochäte

Fig. 1.



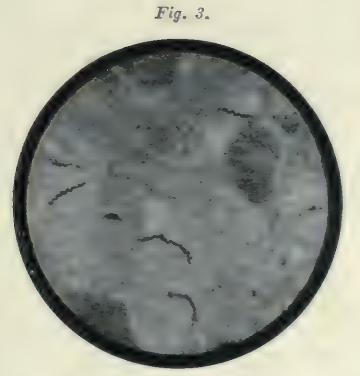
Spirochaeta pallida.
Vergr. 1000/1.

Fig. 2.



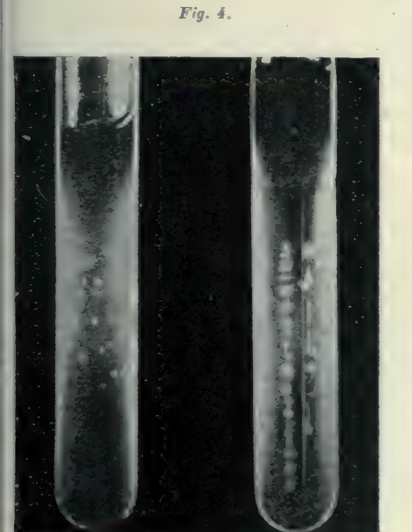
Spirochaeta cuniculi.
Vergr. 1000/1.

Fig. 3.



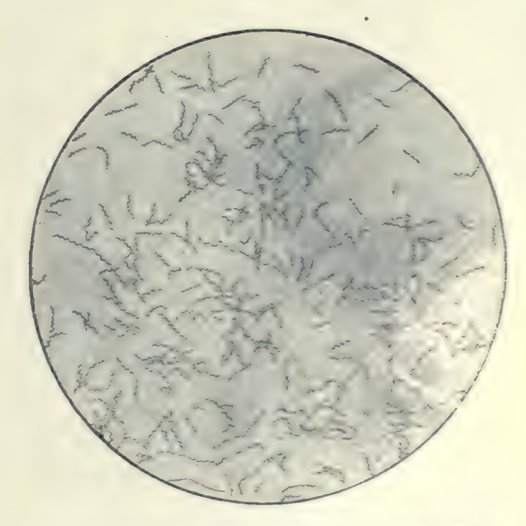
Spirochaeta pallida im Gehirn eines Paralytikers (Schnittpräparat).

Fig. 4.



Kultur der Spirochaeta pallida in hoher Schicht.

Fig. 5.



Ausstrich aus einer Reinkultur der Spirochaeta pallida.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



eine große Rolle. Der Grundtyp der normalen „Kulturspirochäten" entspricht dem der „Gewebespirochäten", doch scheinen auch Abweichungen nicht selten vorzukommen. Inwieweit diese, namentlich das Auftreten des sogenannten „Refringenstypus" der Pallida-Kultur (vergl. die Beschreibung der Spir. refringens auf S. 872) und die Vielgestaltigkeit der Kulturspirochäten (dünne, zarte, kürzere und dickere, längere Formen mit bald flacheren, bald steileren Windungen) neben dem charakteristischen „Pallidatypus" auf Mischinfektionen mit anderen Spirochäten (z. B. der Spirochaeta refringens) oder auf die Zusammensetzung des Nährbodens zurückzuführen sind, bedarf noch der Klärung.

Die Tierpathogenität der Kulturspirochäten ist bei Affen und Kaninchen geprüft, wieder von den einzelnen Untersuchern mit verschiedenartigem Erfolg. Mit Mischkulturen (Bakterien und Spirochäten) 1. und 2. Generation erzielte *Sowade* bei intrakardialer Infektion von Kaninchen Allgemeinsyphilis mit Papeln, Drüsenschwellung und Iritis. *Tomaszewski* konnte Tiere mit Mischkulturen auch nach viermaliger Umzüchtung noch infizieren. Mit Reinkulturen 1. und 2. Generation haben *Noguchi*, *Bruckner* und *Galasesco* bei Kaninchen Hodensyphilis, bei Affen Primäraffekte an der Gesichtshaut erzielt. *W. H. Hoffmann* konnte aus einer von ihm mit Reinkultur erzeugten Hodensyphilis die Spirochaeta pallida wieder züchten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß an der Möglichkeit, die Spirochaeta pallida rein zu züchten, nicht mehr zu zweifeln ist, und daß die mit den Reinkulturen erzielten positiven Impfergebnisse neue Beweismittel für ihre ätiologische Bedeutung darstellen.

Fundorte beim Kranken.

Die Spirochaeta pallida Schaudinn wurde bei einwandfreier Untersuchungstechnik in den Krankheitsprodukten aller Stadien der erworbenen Syphilis und ebenso bei hereditärer Syphilis, fast konstant bei den spätsyphilitischen oder sog. parasyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, der progressiven Paralyse und der Tabes dorsalis in den zur Untersuchung geeigneten Fällen gefunden. Nicht nur im Gewebssaft des Primäraffektes und in den geschwollenen regionären Lymphdrüsen, sondern auch in allen Manifestationen der sekundären Lues ist der Nachweis verhältnismäßig leicht zu erbringen. Allerdings muß man sich die für diese Untersuchungen notwendige Übung und Ausdauer angeeignet haben. Die Unterschiede des Spirochätengehaltes der verschiedenen syphilitischen Krankheitsprodukte sind sehr groß. Am reichlichsten wird die Spirochaeta pallida in den Primäraffekten und zugehörigen Bubonen und in den Papeln der Sekundärperiode gefunden, am spärlichsten in den tertiären Syphiliden. Sehr zahlreich findet man sie auch bei hereditärer, tödlich verlaufener Lues in den inneren Organen. Über die Befunde der Syphiliserreger im strömenden Blut lauten die Angaben der Autoren sehr verschieden. Anscheinend sind sie dort nur in geringer Zahl und vielleicht auch nur zu bestimmten Zeiten vorhanden, sodaß die Untersuchung sehr häufig negativ ausfällt. Daß aber das Blut die Erreger enthalten kann und muß, steht absolut fest und wird auch durch den Verlauf der Infektion (Roseola) und durch die Erzeugung allgemeiner Syphilis bei jungen Kaninchen, die mit Blut von frischen Fällen sekundärer unbehandelter

Lues geimpft waren, bewiesen. Die multiple Entstehung der Roseola kann eben nur durch Aussaat der Spirochäten auf dem Blutwege erklärt werden. Der Nachweis der Syphilisspirochäte ist, und zwar mehrfach schon vor Ausbruch der Roseola, in Ausstrichpräparaten des Blutes einwandfrei erbracht worden. Zudem gelang es *E. Hoffmann*, durch Verimpfung des Blutes von Kranken auf Affen festzustellen, daß schon in der 6. Woche nach der Infektion, also mehrere Wochen vor Ausbruch der Sekundärerscheinungen, das Virus im zirkulierenden Blute enthalten ist. Ebenso wie im Blute lassen sich auch im Milzsaft, in dem Serum von Blasen, die durch Kantharidenpflaster an den verschiedensten Stellen der Haut erzeugt werden, in einzelnen Fällen auch im Sperma Syphilitischer Spirochäten nachweisen. Bei Lues maligna sind im Verhältnis zu den schweren Allgemeinerscheinungen und den meist ausgedehnten Syphiliden nur spärliche Spirochäten vorhanden.

Schwierig schien anfangs die Erklärung der Mißerfolge, die bei der Untersuchung der Produkte der Tertiärsyphilis beobachtet wurden. Aber systematische Untersuchungen von *Doutrelepont* und *Grouven*, *Tomasczewski*, *Finger* und *Landsteiner*, *Neisser*, *Hoffmann* u. a. haben ergeben, daß auch im Gumma Spirochäten zu finden sind. Ihre Zahl scheint dort allerdings meist sehr gering zu sein. Nach den Feststellungen von *Finger* und *Landsteiner* erhält man positive Befunde hier leichter, wenn man das junge, noch lebensfähige Gewebe des Randinfiltrates des Gumma als Objekt wählt; in den zerfallenden Massen des Zentrums scheinen sie meist abgestorben zu sein. In den Organen hereditär-syphilitischer Föten wurde die Spirochaeta pallida schon sehr bald nach ihrer Entdeckung von *Buschke* und *Fischer* nachgewiesen, deren Befunde dann allseits bestätigt wurden (Taf. **67**, *Fig.* *5* und *6*).

Wir sehen also, daß in keinem der Krankheitsprodukte, die nach der klinischen Erfahrung mit der syphilitischen Infektion in ursächlichen Zusammenhang zu bringen sind, der *Schaudinn*sche Parasit vermißt wird. In den tieferen Gewebsschichten der syphilitischen Manifestationen wird er allein gefunden, sodaß auch die Annahme, daß er vielleicht, ähnlich wie z. B. die Streptokokken beim Scharlachfieber, ein sehr häufig anzutreffender Begleitmikroorganismus neben dem noch unbekannten spezifischen Virus sei, keine Berechtigung hat. Für seine ätiologische Bedeutung spricht weiterhin als sehr wesentlicher Faktor der regelmäßige Befund des Parasiten bei der experimentellen Affensyphilis, bei der er in den charakteristischen Krankheitsprodukten auch dann nicht vermißt wird, wenn das Virus in langer Passagereihe von Affe zu Affe übertragen ward. Der von verschiedenen Seiten gegen die Spezifizität der Spirochaeta pallida erhobene Einwand, daß es sich um einen ubiquitären Schmarotzer handle, der unter besonderen Umständen von der Körperoberfläche aus in die Gewebe eindringe, wird dadurch entkräftet, daß bei Gesunden oder an nichtsyphilitischen Krankheiten Leidenden Spirochäten mit den charakteristischen Eigenschaften der Pallida niemals gefunden worden sind. Die in der ersten Zeit nach der *Schaudinn*schen Entdeckung von verschiedenen Seiten aufgestellten gegenteiligen Behauptungen haben sich als falsch herausgestellt. Bei sorgfältigem Studium der von einigen Autoren angeblich in gesunden Organen von Tieren gefundenen „Syphilisspirochäten" haben sich von geübten Untersuchern stets Unterschiede gegenüber der Spirochaeta pallida feststellen lassen. Auch das konstante Vorkommen der Pallida in den inneren Organen, den spezifischen Exanthemen (Pemphigusblasen) und im Blute kongenital-syphilitischer Kinder, ihr Nachweis im Gehirn bei Paralyse und Tabes bildet ein sehr bedeutungsvolles Glied in der Kette der Beweismomente. Die Tatsache, daß Syphilismaterial mittels Filtration durch Bakterienfilter, die auch Spirochäten zurückhalten, seiner Infektiosität beraubt wird, ist ein Beweis dafür, daß ein ultravisibles Virus neben der Spirochaeta pallida keine Rolle bei der Syphilis spielt. Endlich ist, wie schon erwähnt, die Wirkung der Salvarsanpräparate, der Spezifika gegen

Spirochätenkrankheiten, auf die Spirochaeta pallida, kenntlich an dem Verschwinden derselben aus den pathologischen Veränderungen und dem damit parallel verlaufenden Heilungsprozeß, ein endgültiger Beweis, daß allein die Spirochaeta pallida **und nur diese die Ursache der Syphilis ist.**

Erfahrungen klinischer und pathologischer Art, die mit der Behauptung, daß die Syphilis eine Spirochätenkrankheit ist, unvereinbar wären, gibt es nicht. Wir haben allerdings noch eine ganze Reihe von Fragen bezüglich der Pathogenese, deren Klärung weiteren Studien vorbehalten bleiben muß. Stichhaltige Gründe für die vielfach diskutierte und auch von *Schaudinn* vertretene Annahme, daß die Spirochaeta pallida im infizierten Organismus zeitweise auch in Form anderer Entwicklungsstadien vorkommen müsse, sind nicht mehr gegeben, seitdem die anfangs ergebnislosen Bemühungen des Nachweises der Spirochäten in den tertiären Krankheitsprodukten nun auch geglückt sind.

Spirochätennachweis.

Der **Nachweis der Spirochäten** ist diagnostisch von großer Bedeutung für die Erkennung zweifelhafter Fälle und leistet wertvolle Dienste besonders auch bei der Frühdiagnose. Maßgebend für den Erfolg der Untersuchung ist die richtige Auswahl des Untersuchungsmaterials und die Methode für dessen Entnahme.

In dem Sekret von ulzerierten Primäraffekten und Papeln kann man oft schon durch gewöhnliche Ausstrichpräparate von der Oberfläche positive Befunde erzielen, doch ist diese Methode im allgemeinen wenig zuverlässig. Bessere Resultate erhält man, wenn man die Wundfläche unter Bespülung mit steriler Kochsalzlösung mit sterilen Tupfern gut reinigt und dann mit einer starken Platinöse so lange reibt, bis reichlich Serum hervorsickert. In diesem aus den tieferen Schichten der Sklerose stammenden „Reizserum“ und ebenso in dem „Geschabe“, das man durch Abkratzen des Geschwürsgrundes mit einem Platinspatel erhält, lassen sich meist reichliche Spirochäten finden, ohne daß andere Mikroorganismen in größerer Zahl das Bild wesentlich stören (Taf. **67**, *Fig. 3*). *Zabolotny* hat mittelst kleiner *Bier*scher Saugkappen, die er auf die ulzerierten Stellen aufsetzte, Spirochäten in großer Menge und geradezu in Reinkultur mühelos erhalten können in Fällen, bei denen die anderen Methoden nur wenige Spirochäten ergaben (sog. „Saugmethode“). Offenbar wurden durch die starke Saugwirkung auch aus den tieferen, spirochätenreicheren Gewebsschichten die Parasiten an die Oberfläche gebracht. Sind die Sklerosen bereits mit Kalomel, Jodoform oder dergl. behandelt, so ist die Untersuchung erst nach gründlicher Entfernung der Antiseptika und mehrtägigem Abwarten aussichtsvoll. Intakte Effloreszenzen (Papeln der Haut und Schleimhäute, Roseolaflecken) werden zweckmäßig derart untersucht, daß nach gründlicher Reinigung die Epidermis mit einem scharfen Skalpell entfernt wird (sog. „Geschabemethode“ nach *Mulzer*). Stärkere Blutungen sind hierbei zu vermeiden; es kommt vielmehr darauf an, daß man möglichst reinen Gewebssaft und aus der Tiefe austretendes Reizserum erhält. Das läßt sich auch durch tiefen Einstich mittelst einer scharfen Platin-Iridiumnadel erreichen. Manche Untersucher benutzen die seröse Flüssigkeit, die sie durch Quetschen mit einer Kornzange oder Arterienklemme gewinnen, zur Untersuchung (sog. „Quetschmethode“). Auch durch Pressen kleiner exzidierter Stücke von Primäraffekten und Papeln kann ein spirochätenhaltiger **Preßsaft erhalten werden.**

Für die Untersuchung des Drüsensaftes empfiehlt sich besonders die Punktion der Drüsen durch eine mit starker Kanüle armierte Spritze. Wenn man die Drüsen mit der linken Hand gut fixiert und nach Einstechen der Kanüle durch die gut desinfizierte und dann mit sterilem Wasser abgespülte Haut leicht massiert, erhält man durch Aspiration aus einer oder mehreren, von derselben Einstichöffnung aus erreichbaren Drüsen genügende Mengen Gewebssaft. Nach Erfahrungen von *Hoffmann* und *Lipschütz* sollen die peripheren Teile der Drüse reichlicher Spirochäten **aufweisen als die zentralen** (Taf. **67**, *Fig. 4*).

Der färberische Nachweis der Syphilisspirochäte im Blut gelingt nach *Noeggerath* und *Staehelin* am besten, wenn man das aus einer Vene entnommene

Blut mit der 10fachen Menge $^{1}/_{10}$proz. Essigsäure versetzt, scharf zentrifugiert und aus den verschiedenen Schichten des Bodensatzes Ausstrichpräparate herstellt.

Über die Färbung der Präparate hatten wir schon früher (S. 866) gesprochen und auch betont, daß sich für den Praktiker vor allem die Untersuchung des frischen Materials bei Dunkelfeldbeleuchtung empfiehlt, weil diese besonders charakteristische Bilder gibt und bei genügender Übung schnell zum Ziele führt. Auch das *Burri*sche Tuscheverfahren und das nach einer der oben angegebenen Methoden gefärbte Präparat leistet gute Dienste.

Differentialdiagnostische Merkmale.

Die Unterscheidung der Spirochaeta pallida von anderen Spirochätenarten bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Differentialdiagnostisch sind namentlich einige Spirochätenarten zu beachten, die als Saprophyten auf der Haut und auf Schleimhäuten vorkommen und in Geschwüren und zerfallenden Gewebsmassen für ihre Vermehrung günstige Bedingungen finden. Bei Balanitis und Ulcus molle, ferner in spitzen Kondylomen und in zerfallenden Karzinomen trifft man nicht selten derartige Formen an. Der Spirochaeta pallida am ähnlichsten ist von diesen harmlosen Spirochätenarten die Spirochaeta refringens (Taf. **66**, *Fig. 4*). Aber auch sie läßt sich für den Geübten unschwer von der Pallida differenzieren. Sie ist dicker, hat weitere und flachere Windungen und ist mit gewöhnlichen Farbstoffen (Gentianaviolett, Karbolfuchsin usw.) leicht färbbar. Bei der Untersuchung in lebendem Zustande ist zu beachten, daß infolge der Präformiertheit der Windungen die Pallida die typische Spiralform auch während des Stillstehens beibehält, während andere Arten enge Windungen nur zur Zeit lebhafter Bewegung aufweisen und in der Ruhe eine mehr flachgewundene oder gar fast gerade Gestalt zeigen. Im Ausstrichpräparat lassen sich prägnante Unterschiede am deutlichsten durch Anwendung der *Giemsa*schen Färbemethode zum Ausdruck bringen. Hier zeigt die Pallida eine deutlich rötliche bezw. bei Fixierung durch Osmiumdämpfe rotviolette Färbung, die anderen Spirochätenarten dagegen, die alle Farbstoffe leichter und intensiver aufnehmen, sehen blau aus.

Experimentelle Syphilis bei Tieren.

Bis vor wenigen Jahren nahm man an, daß eine **Übertragung der Syphilis auf Tiere** nicht möglich sei. Erst im Jahre 1902 fanden *Nicolle* und *Hamonic,* daß sich bei einigen niederen Affenarten (Macacus) durch Impfung mit syphilitischem Material Krankheitserscheinungen hervorrufen ließen, die anscheinend spezifischer Natur waren. Im Jahre 1903 stellten dann *Metschnikoff* und *Roux* fest, daß beim Schimpansen die Impfung mit syphilitischem Gewebssaft regelmäßig zur Bildung örtlicher und später auch allgemeiner Infektionserscheinungen führt und auch eine Weiterimpfung von kranken Affen auf gesunde Affen den Ausbruch typischer primärer oder sekundärer syphilitischer Krankheitserscheinungen zur Folge hat. Die Erscheinungen und der Verlauf der Affensyphilis sind dann, seitdem man durch den Spirochätennachweis die Verbreitung der Infektion genauer verfolgen kann, Gegenstand eifriger Studien gewesen, die uns über eine große Menge klinisch, experimentell und namentlich therapeutisch wichtiger Tatsachen Aufschluß gegeben haben. Außer den genannten französischen Autoren haben sich hier namentlich *A. Neisser, v. Prowazek, Finger* und *Landsteiner* und bezüglich der noch zu besprechenden Übertragung der Syphilis auf Kaninchen *Bertarelli* und *Truffi, Uhlenhuth* und *Mulzer, Delbanco* und *Graetz* Verdienste erworben.

Syphilis bei Affen.

Die Erscheinungen und der Verlauf der **Affensyphilis** wurden zunächst in Batavia von *Neisser* und *v. Prowazek* in umfangreichen Versuchen studiert. Sämtliche Affen sind für die Syphilisinfektion empfänglich, aber die höheren Affen in wesentlich höherem Grade als die niederen. Bei ersteren läßt sich eine Infektion ohne besondere Schwierigkeiten an den verschiedensten Körperstellen dadurch hervorrufen, daß man das Virus einfach in kleine Hautwunden einreibt. Es

entsteht dann ein typischer Primäraffekt. Bei niederen Affen dagegen erzielt man positive Impferfolge mit einiger Regelmäßigkeit nur, wenn man als Infektionsstelle die Augenbrauen oder aber den Mons veneris wählt und reichliches Impfmaterial in tiefe Skarifikationswunden oder noch besser in Hauttaschen bringt (Taf. **69**, *Fig. 3*). Drüsenschwellungen kommen im Anschluß an die Primäraffekte auch bei niederen Affen vor, sekundäre Effloreszenzen in Form von Papeln, Flecken, nässenden Exanthemen, Kondylomen und Alopecia stellen sich aber regelmäßig nur bei anthropoiden Affen ein. Die Inkubationszeit ist, wie beim Menschen, eine wechselnde.

Finger schildert den Verlauf der Impfsyphilis beim Affen folgendermaßen: „Die durch die Impfung gesetzten kleinen Verletzungen heilen zunächst ab, dann aber bilden sich nach einer Inkubationszeit von (10—42) durchschnittlich 21 Tagen an den Impfstellen kleine fleckige Rötungen, deren Zentrum sich bald knötchenförmig eleviert. Diese Knötchen wachsen bis zu Linsengröße an, bedecken sich durch oberflächlichen Zerfall mit Börkchen, unter denen sich flache, scharf umschriebene, gelbrote Erosionen befinden, welche blutiggelbes Serum ausschwitzen. Durch Vergrößerung und Konfluenz benachbarter Erosionen entstehen ausgedehntere, landkartenförmig konturierte Ulzerationen, die zuweilen größere Bezirke, z. B. fast ein ganzes oberes Augenlid, einnehmen. Nach verschieden langem, stets aber mehrwöchigem Bestande heilen die Ulzerationen und hinterlassen entweder blasse oder (bei den Cynokephalen und Cercopitheken) von einem Pigmentsaum eingeschlossene Narben. Am Boden der Ulzeration läßt sich zuweilen eine leichte Infiltration nachweisen, der Geschwürsgrund ist etwas eleviert, aber nicht nennenswert induriert, während bei anthropoiden Affen die Induration und damit die Skleroseähnlichkeit deutlich ist. Bei den niederen Affen ist mit der Ausheilung des Primäraffektes der Ablauf der Syphilis meist abgeschlossen. In relativ seltenen Fällen entstehen einige Wochen nach Abheilung der Initialaffekte um deren Narbe herum schmale bogenförmige Infiltrate, die unter dem Bilde serpiginöser, schuppender Papeln nach außen fortschreiten, zuweilen ziemliche Ausdehnung erlangen und mit Pigmentierung abheilen. Bei den anthropoiden Affen, besonders bei den Schimpansen, entwickeln sich etwa 8—10 Wochen nach der Impfung Erscheinungen generalisierter sekundärer Syphilis, makulöse und papulokrustöse Exantheme an der allgemeinen Decke, den Handtellern und Fußsohlen, zerfallende Papeln an den Schleimhäuten."

A. Neisser beschreibt die Primäraffekte als blaßrote, mehr oder weniger gegen die Umgebung abgegrenzte derbe oder kantige Infiltrationen. Die Oberfläche ist „bald schuppend, bald weist sie ganz charakteristisch gefirnißte, spärlich sezernierende Flächen auf". Es entwickeln sich zuweilen an der Impfstelle aber auch tiefere Ulzerationen. Trotz dieser wechselvollen Erscheinungen der Primäraffekte nach Tiefe und Ausdehnung ist das Bild nach *Neisser*s Urteil im großen und ganzen nicht weniger charakteristisch als bei den menschlichen Primäraffekten.

Die Syphilis der anthropoiden Affen ist der des Menschen klinisch außerordentlich ähnlich. Das Virus ist an allen Körperstellen zur Haftung zu bringen. Am empfänglichsten scheinen von den Anthropoiden die Schimpansen zu sein.

Die Haftung des Virus bei niederen Affen erfolgt, wenn die Impfung an den Augenbrauen oder den Genitalien stattfindet, meist regelmäßig. Die Inkubation beträgt im Mittel 22 Tage, im Minimum 10 Tage. Nach *Finger* und *Landsteiner* läßt sich die Infektion am sichersten durch Einführung von Infektionsmaterial in Hauttaschen erzielen.

E. Hoffmann und *Löhe*, nach ihnen *Uhlenhuth* und *Mulzer* haben auch bei niederen Affen im Anschluß an Hodenimpfungen und intravenöse Injektion von syphilitischem Material annulär und satellitenartig angeordnete pustulöse und papulozirzinöse Exantheme sowie Schleimhautpapeln auftreten sehen.

Daß es sich bei allen diesen Veränderungen um spezifisch luische Krankheitserscheinungen handelt, läßt sich unschwer durch den Nachweis der Spirochaeta pallida und durch die Überimpfbarkeit der Sekrete auf andere Affen beweisen. Auf gleiche Weise konnte übrigens festgestellt werden, daß auch bei den niederen Affenarten, obwohl die klinische Beobachtung eine allgemeine Disseminierung des Virus nicht wahrscheinlich erscheinen ließ, eine Allgemeinerkrankung eintritt: die Spirochäten dringen auch bei ihnen in das Blut ein und werden durch dieses in alle

Körperorgane verschleppt. Es entwickelt sich z. B. bei Schimpansen nach Verimpfung von Milz infizierter niederer Affen eine typische Affenlues mit Sekundäreffloreszenzen.

Die Impfung von Affen mit syphilitischem Material des Menschen haben es ermöglicht, die Spirochäten in Blut, Organen, Krankheitsprodukten und Sekreten von Syphilitikern vielfach nachzuweisen, wo die Auffindung der Spirochäten nach anderen Methoden nicht gelang. So wurden die Spirochäten mit Hilfe des Affenversuches nicht selten im Blute, in der Zerebrospinalflüssigkeit, bei sekundärer Syphilis, im Nasenschleim und in Organen hereditär-syphilitischer Kinder von *Neisser*, in den Gummen Tertiärsyphilitischer von *Finger* und *Landsteiner* nachgewiesen.

Zu Untersuchungen über die Prophylaxe der Syphilisinfektion und zu wissenschaftlichen Studien sind die Affen also sicher geeignete und wertvolle Versuchstiere.

Kaninchensyphilis.

Außer dem Affen hat sich das **Kaninchen** als ein für die syphilitische Infektion empfängliches Versuchstier erwiesen. Bereits im Jahre 1881 hat *Haensell* bei Kaninchen, denen er menschliches Syphilismaterial aus der primären, sekundären und tertiären Periode in die Kornea oder vordere Kammer brachte, anscheinend spezifische Keratitis und Iritis erzeugt. Aber diese Versuchsergebnisse waren nicht voll beweiskräftig und sind in Vergessenheit geraten. Erst *Bertarelli* hat durch einwandfreie Versuche gezeigt, daß nach Hornhautimpfungen und Einspritzung syphilitischen Materials in die vordere Augenkammer fast regelmäßig spezifisch syphilitische Affektionen der Hornhaut (Keratitis syphilitica, Taf. **69**, *Fig. 4*) und Iritis specifica entstehen. Diese treten erst nach Ablauf eines Inkubationsstadiums, das bis zu 2 Monaten dauern kann, auf und beginnen mit einer starken perikornealen Injektion der Gefäße an der Impfstelle. Es tritt dann eine ebenfalls von der Impfstelle ausgehende und sich unter starker Gefäßentwicklung ausbreitende Trübung und Verdickung der Hornhaut (Pannus) ein; auch kann es zu Geschwürsbildung kommen. Unter Umständen wird auch die Iris in den krankhaften Prozeß stellenweise mit einbezogen. In der erkrankten Hornhaut lassen sich durch Schnittpräparate zahlreiche Spirochäten nachweisen (Taf. **69**, *Fig. 1*). Diese Untersuchungsergebnisse wurden von *Scherber, E. Hoffmann, Greeff*, und *Clausen, Kraus* und *Volk, Schucht, Tomasczewski, Schereschewsky, Uhlenhuth* und *Mulzer* u. a. bestätigt. Durch fortgesetzte Übertragung der Spirochäten von Hornhaut zu Hornhaut wurde ein Infektionsmaterial gewonnen, das in 100% positive Impferfolge gab (*Bertarellis* Passagevirus) und, obschon sehr selten, im Anschlusse an die parenchymatöse Keratitis und Iritis auch eine generalisierte Syphilis der Kaninchen mit Spirochätenbefund in den Organen zur Folge hatte *(Grouven, E. Hoffmann)*. Das Kaninchenvirus behielt seine Virulenz für Affen trotz der offenbar eingetretenen Anpassung an den Kaninchenkörper.

Von *Ossola*, später namentlich von *Truffi* ist gezeigt worden, daß sich experimentell durch Impfung in oder unter die Hodenhaut (Skarifikation mit Einreibung des Materials oder subkutane Impfung) beim Kaninchen noch eine zweite Form der Syphilis erzeugen läßt, die Skrotumsyphilis. Bringt man in einen kleinen Hautsack an der unteren Hälfte des Skrotums, wo die Haut besonders dünn und zart

ist. Material von menschlichen Primäraffekten oder Hornhautteilchen von Keratitis syphilitica, in denen reichlich Spirochäten enthalten sind, ein oder injiziert spirochätenhaltigen Preßsaft unter die Skrotalhaut (*E. Hoffmann, Uhlenhuth* und *Mulzer, Löhe, Kolle* und *Ritz*), so heilt die Wunde, wenn sie nicht durch miteingebrachte Bakterien zu stark verunreinigt ist, reaktionslos zu. Ungefähr 14 Tage nach der Impfung entsteht an der Stelle, an der die Impfstückchen liegen, eine weißliche oder leicht gerötete Infiltration. Nachdem diese unter langsamer Zunahme ungefähr die Größe einer Bohne erreicht hat, tritt Zerfall der zentralen Partien ein, und es entwickelt sich allmählich ein Geschwür mit harten, aufgeworfenen Rändern. Der Grund des so entstandenen Schankers ist meist grau belegt und mit nekrotischen Schorfen bedeckt, bei deren Entfernung es leicht zu einer Blutung kommt.

Das dem menschlichen Schanker sehr ähnliche Ulcus syphiliticum (Taf. **70**, *Fig. 1*) des Kaninchens kann außerdentlich lange bestehen bleiben, oft 4—8 Monate, ohne wesentliche Rückbildung zu erfahren. In den Geschwürsrändern und in den knorpelharten Partien sind stets große Mengen von typischen Spirochäten vorhanden, wie sich durch die Entnahme und Untersuchung von Reizserum leicht feststellen läßt. Die Infiltration greift nicht selten von der Skrotalhaut und dem Unterhautzellgewebe auf die Tunicae des Hodens und diesen selbst über. Es kommt dann zu einer diffusen oder zirkumskripten Periorchitis und Orchitis syphilitica. In solchen Fällen kann auch eine Schwellung der Inguinaldrüsen auftreten. Nach dem Vorgange von *Parodi* wiesen *Hoffmann, Uhlenhuth* und *Mulzer* nach, daß die Orchitis syphilitica (Taf. **70**, *Fig. 2*) sehr regelmäßig auch durch direkte Einführung von Syphilismaterial in die Hodensubstanz erzeugt werden kann. In dem Hoden, der dabei stark vergrößert ist, finden sich die Spirochäten in Reinkultur. Das gleiche gilt nach den Feststellungen von *Arzt* und *Kerl*, *Kolle* und *Ritz* auch für die nach intravenöser Injektion auftretende Orchitis (s. o.). Auf die histologischen Befunde bei Kaninchensyphilis soll weiter unten eingegangen werden.

Nicht selten kommt es vom infizierten Hoden aus zu einer Verbreitung der Spirochäten im ganzen Körper. Zuerst erkranken in solchen Fällen die von den Hoden kommenden Lymphgefäße, nach diesen die zugehörigen Lymphdrüsen. Auf dem Blutwege können dann die Spirochäten in Leber, Milz und Knochenmark, in das Auge (Keratitis parenchymatosa) und den Hoden der anderen Körperseite des Tieres verschleppt werden (*Brown* und *Pearce*).

Kolle und *Ritz* erzielten bei Kaninchenweibchen ziemlich regelmäßig Primäraffekte durch Injektion spirochätenhaltiger Hodenemulsion in die Vaginalschleimhaut. Auch an verschiedenen Hautstellen, z. B. der Rückenhaut, konnten diese Autoren typische Schanker, die meist eine große Flächenausdehnung gewinnen, durch subkutane und intrakutane Impfung von Hodenpreßsaft hervorrufen. Nicht selten treten gerade nach dieser Impfung an anderen Körperstellen Primäraffekte auf, die vielleicht durch Biß oder Lecken verursacht werden. Bei Impfung in die Haut eines Hodens entwickeln sich zuweilen am anderen Hoden gleichfalls Schanker.

Syphilitische Allgemeinerkrankung wurde von *Uhlenhuth* und *Mulzer, Arzt* und *Kerl* leicht bei jungen Kaninchen erzielt, denen

spirochätenhaltiges Material in die Blutbahn eingespritzt war (Taf. **69**, *Fig.* 5). Während ältere Tiere sich auf diese Weise schwer infizieren lassen, entstehen bei jungen Kaninchen einige Zeit nach der Impfung eigenartige, den Gummiknoten der Menschen ähnliche Granulationen an dem Knorpeleingang der Nase und am Ansatz des Schwanzes, ferner Papeln an Anus und Scheide und Geschwüre an der Fußwurzel. In allen diesen Krankheitsprodukten wurden Spirochäten nachgewiesen. Die allgemeinsyphilitisch gewordenen Kaninchenweibchen werfen, wenn sie trächtig werden, Junge mit den gleichen Erscheinungen, also hereditär syphilitische Früchte. Die Erzeugung von Allgemeininfektion bei jungen Kaninchen durch intravenöse Infektion kann nach *Uhlenhuth* und *Mulzer* auch diagnostische Bedeutung haben, wenn es sich um den Nachweis spärlicher Spirochäten in Flüssigkeiten (Blut, Sperma, Zerebrospinalflüssigkeit von Syphilitikern) handelt.

Die Syphilisinfektion der Kaninchen an Hoden und Hodenhaut ist nie mit absoluter Sicherheit zu erzielen. Bei einem Teil der Tiere (etwa 15%) geht die Infektion gar nicht oder nur so wenig an, daß man über die syphilitische Natur der erzielten Infiltration im Zweifel sein kann. Unsicher sind die Resultate auch dann, wenn die Impfung mit menschlichem Syphilismaterial ausgeführt wird. Die anfangs entwickelte Infektion heilt bei etwa 10—15% der geimpften Tiere rasch spontan ab, so daß die Krankheitsprodukte weder für weitere Impfungen, noch für diagnostische Untersuchungen zu gebrauchen sind.

Papeln, meistens symmetrisch angeordnet an Ohrwurzel, Schwanzwurzel, an der Streckseite der Extremitäten, an der Schnauze, dem Nasenrücken oder den Lidrändern, sowie die 2—3 Monate nach der Hodenimpfung auftretende Keratitis sind als der manifeste Ausdruck einer Allgemeininfektion aufzufassen und kommen bei etwa 25% der Tiere zur Beobachtung. In allen diesen Produkten sind Spirochäten nachzuweisen. Aber auch die Tiere, die keine manifesten Allgemeinerscheinungen zeigen, bleiben während ihres ganzen späteren Lebens syphilitisch. Das läßt sich vor allem durch die erfolglose Reinfektion nachweisen, die der Ausdruck einer latenten Infektion — Infektionsimmunität — ist (s. Vorlesung über Chemotherapie).

Die sekundäre Keratitis der Kaninchen macht sich zuerst durch das Auftreten von perikornealer Injektion mit Neubildung von Gefäßen kenntlich, die in die sich bald trübende und weiß erscheinende Kornea hineinwachsen. Gleichzeitig spielen sich an der Iris entzündliche Erscheinungen mit Auflagerungen auf der Membrana Descemetii, ganz ähnlich wie bei der Iritis syphilitica des Menschen, ab. Im Reizserum sind viele Spirochäten nachweisbar. Histologisch findet man neben der Gefäßneubildung Einwanderung von Rundzellen und perivaskuläre Infiltrate, die schon vor dem Auftreten makroskopischer Erscheinungen in Schnitten nachweisbar sind. Zuweilen wuchern auch die fixen Bindegewebszellen und führen zur Bildung von gummaähnlichen Syphilomen (*Grouven, Kolle* und *Ritz*). Nach dem Abklingen des Prozesses kann die Korneatrübung völlig verschwinden, bei starker Ausbreitung aber bleibt eine pannusartige Narbe zurück.

Ein von *Truffi* gewonnener Syphilisspirochätenstamm ist auf Kaninchen im Georg Speyer-Haus in Frankfurt am Main in 80 bis



1. Schnitt durch die Hornhaut eines Kaninchens bei Keratitis syphilitica. Färbung nach *Levaditi*. — 2. Spirochaeta pallida im Tuschepräparat. — 3. Syphilitische Primäraffekte an den Augenbrauen eines Rhesus-Affen. — 4. Keratitis syphilitica beim Kaninchen. — 5. Allgemeinsyphilitisches junges Kaninchen mit papulo-ulzerösen Syphiliden im Gesicht.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

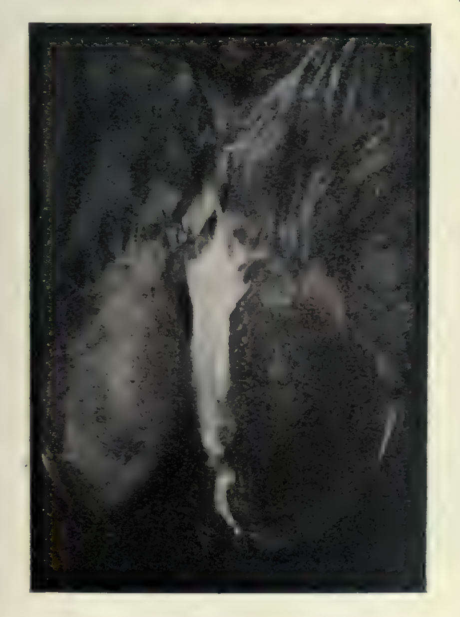


Fig. 1.



Schanker in Rückenhaut beim Kaninchen.

Fig. 2.



Orchitis syphilitica beim Kaninchen.

Fig. 3.

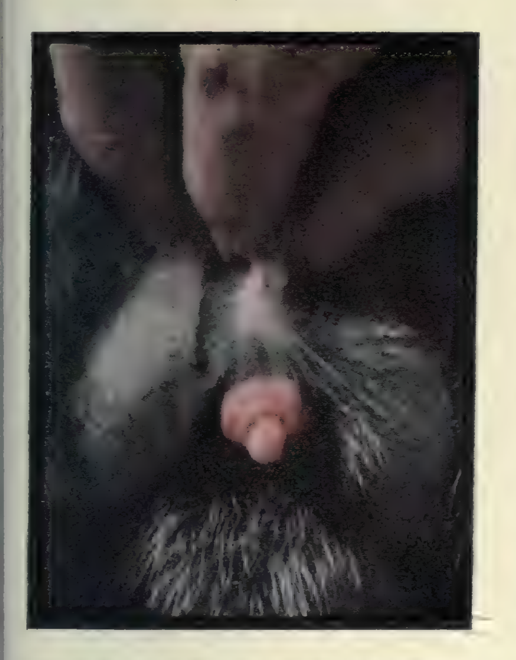


Sekundärschanker bei generalisierter Syphilis-infektion des Kaninchens.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fig. 1.



Geschwüre an Vorhaut und Penis eines Kaninchens nach Koitus mit einem durch Spirochaeta pallida infizierten weiblichen Tier.

Fig. 2.



Geschwüre an der Vulva eines Kaninchens nach Koitus mit einem durch Spirochaeta pallida infizierten Bock.

Fig. 3.



Vaginal-Primäraffekt nach spontaner Infektion mit Spirochaeta cuniculi.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



90 Passagen fortgezüchtet worden, indem Stückchen von den knorpelharten Schankern übertragen wurden. Die Inkubation hat sich im Laufe der Jahre ziemlich gleich erhalten; sie beträgt im Durchschnitt 20—25 Tage. Zunächst ist das eingeimpfte Stückchen zu fühlen, darauf stellt sich in der dritten Woche ein ganz kleines Infiltrat ein, das sich um dieses spirochätenhaltige, knorpelharte, allmählich der Resorption verfallende Schankerstückchen entwickelt. Es kommt dann aber plötzlich und rasch zur Vergrößerung der Infiltration, zuweilen mit kritisch eintretender ödematöser Schwellung, und nun fangen die Spirochäten an, sich reichlich zu vermehren. Man weist sie im Reizserum nach, das durch Nadelstich gewonnen und im Dunkelfeld untersucht wird. Die Höhe der Entwicklung der Impfschanker wird meist um den 40., bei manchen Tieren aber auch erst um den 50. oder 60. Tag nach der Infektion erreicht. Ihre Größe beträgt auf der Höhe der Entwicklung durchschnittlich 2·5 *cm* im Durchmesser. Die Rückbildung der voll zur Entwicklung gekommenen Schanker erfolgt spontan meist erst nach 6, 8, 10 oder gar 12 Monaten. Dieser Frankfurter Syphilisstamm besitzt nach den vielen Passagen eine verstärkte Anpassung an den Kaninchenkörper und eine zunehmende Neigung zur Erzeugung allgemeinsyphilitischer Veränderungen im Kaninchenkörper.

Bei diesem Stamm sind von *Kolle* und *Ritz* auch Spontaninfektionen bei Kaninchen[1]) durch Koitus beobachtet worden. Mehrere Kaninchenböcke infizierten sich an einem weiblichen Kaninchen, das nach intravenöser Injektion von Schankermaterial (Hodenmaterial) große nässende Papeln an der Vagina hatte.

Die histologischen Befunde bei syphilitischen Kaninchen sind von *Uhlenhuth* und *Mulzer* sowie von *Delbanco* und *Graetz* eingehender studiert worden. Diese Autoren stellten durch Schnittuntersuchungen und Punktion der Hoden fest, daß die Spirochäten bei Orchitis syphilitica sich stets in großen Mengen in einem Gewebe finden, das als Granulationsgeschwulst zu bezeichnen ist und im Gegensatz zur Syphilis der Menschen nicht zu Degeneration und Zerfall neigt, sondern sich wie embryonales Gewebe bei kongenitaler Syphilis verhält. Die Primäraffekte bestehen im Zentrum meistens aus einem weitmaschigen, zellarmen Gewebe, während am Rande ein zellreicheres, dem embryonalen ähnliches, zu reichlicher Proliferation neigendes Zellstratum vorhanden ist. *Delbanco* und *Graetz* weisen auf die Ähnlichkeit dieses Gewebes mit dem der *Wharton*schen Sulze des Nabelstranges hin. Die Räume zwischen den spindel- und sternförmigen Zellen werden durch eine homogene, gallertige Masse ausgefüllt, die aber keine Muzinreaktion gibt. Es liegt wohl im wesentlichen eingedickte Lymphe vor, deren Ansammlung mit der Entwicklung der Spirochäten parallel geht.

Die übrigen in den Syphilomen zu findenden Zellen gruppieren sich in Form von Infiltrationen um die Gefäße. Es handelt sich meistens um Plasmazellen lymphatischen Charakters. So entstehen in

---

[1]) Über die spontane Kaninchenspirochätose, die durch die der Spirochaeta pallida sehr ähnliche, aber biologisch von ihr abtrennbare Spirochaeta cuniculi hervorgerufen wird, s. S. 819.

der zellarmen Grundsubstanz der Syphilome die Knötchen, deren Menge von der Gefäßentwicklung abhängt, die ziemlich beträchtlich ist. Mit zunehmendem Wachstum der Primärsyphilome kommt es infolge endarteriitischer und endophlebitischer syphilitischer Prozesse zu Obliteration der Gefäße und damit zur Rückbildung der Tumoren. Ob dabei regelmäßig Nekrose entsteht, ist noch strittig. *Uhlenhuth* und *Mulzer* leugnen es, *Delbanco* und *Graetz* treten dafür ein.

Mit dem Übergreifen des Prozesses auf Hoden und Nebenhoden, die häufig durch die Muskeln und die Tunica vaginalis geschützt werden, kommt es zu schweren Veränderungen an diesen Organen. Das Gewebe des Hodens und Nebenhodens geht dabei zugrunde, und man findet an ihrer Stelle unregelmäßige und mit Zelldetritus und Lymphe gefüllte Hohlräume.

Die histologischen Bilder entsprechen also ebenso wie der Spirochätenreichtum den Befunden bei kongenitaler Lues des Menschen und

Fig.

Schema des Syphilisverlaufes

ihren pathologischen Veränderungen. In den Lymphdrüsen finden sich bei generalisierter Lues der Tiere charakteristische Veränderungen. Es entstehen miliare Knötchen vom Charakter kleinster Gummiknoten in den Keimzentren der Drüsen, bedingt durch eine Wucherung der Plasmazellen.

Übertragung auf Meerschweinchen.

Auch die Verimpfung syphilitischen Materials auf Meerschweinchen kann erfolgreich sein. *Bertarelli* und später *Truffi*, *E. Hoffmann* u. a. haben Primäraffekte erzielt. Aber die Impfresultate scheinen sehr unsicher zu sein. Es entsteht keine Allgemeinerkrankung, die lokalen Herde enthalten wenig Spirochäten, und die Weiterimpfung in Reihenversuchen mißlingt in der Regel. Das Meerschweinchen kommt also als Versuchstier für Syphilis nicht in Frage.

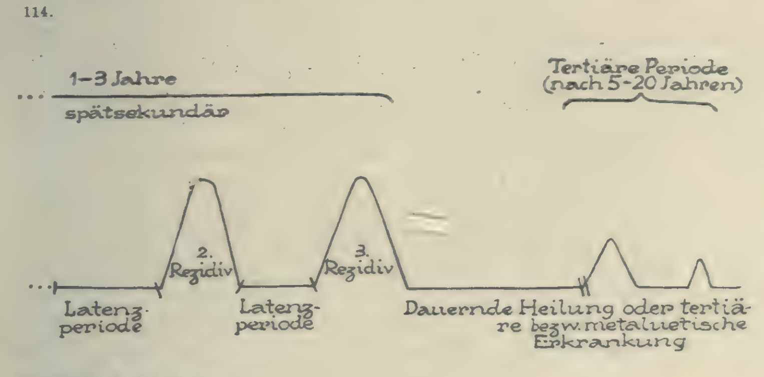
Immunität.

Die früher ganz allgemein vertretene Annahme, daß das mit Heilung im biologischen Sinne, d. h. mit einer Ausmerzung aller Infektionserreger verbundene Überstehen der Syphilis eine lebenslängliche **Immunität** des Menschen gegen Neuinfektion bedinge, kann nach den Erfahrungen, die uns das Studium der mit Spirochaeta pallida beim Affen und Kaninchen erzeugten chronischen Infektionen gelehrt

hat, und nach neueren sorgfältigen klinischen Beobachtungen nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es ließ sich zeigen, daß bei Affen auch nach dem Eintritt syphilitischer Erscheinungen (Primäraffekt) eine erneute Infektion erfolgreich ist. Allerdings ist hier der Verlauf der Infektion ein anderer, als nach der ersten Impfung: die Inkubationszeit ist kürzer, die spezifischen Veränderungen der Impfstelle sind weniger ausgebildet und laufen schneller ab. Auch bei Affen, die eine typische Impfsyphilis durchgemacht hatten, von dieser aber durch Atoxyl oder andere Medikamente völlig geheilt waren, ließ sich eine neue Infektion mit regelrechtem Primäraffekt erzeugen.

Kolle konnte bei Kaninchen, die mit Spirochaeta pallida chronisch infiziert waren, durch Reinfektionen niemals wieder Primäraffekte erzeugen. Große Versuchsreihen zeigten, daß die einmal syphilitisch infizierten Kaninchen unempfänglich bleiben. Daß es sich hier um eine Infektionsimmunität latent syphilitischer Tiere handelt, läßt sich

114.



nach *Wolff* und *Mulzer.*

durch therapeutische Maßnahmen beweisen. Unterwirft man syphilitisch infizierte Kaninchen innerhalb von 45 Tagen nach der Infektion einer „Abortivkur" mit Salvarsan, so werden die Tiere in 80% sterilisiert, d. h. biologisch geheilt und sind dann für Reinfektionen mit typischen Schankern empfänglich.

Beim Menschen liegen nach neueren Untersuchungen die Verhältnisse wohl ganz ähnlich. Wir müssen annehmen, daß durch die Wirkung der Spirochäten im Organismus Immunisierungsvorgänge ausgelöst werden, die sich aber erst ganz allmählich steigern. Auch zur Zeit des Eintrittes der sekundären Erscheinungen besteht noch keine volle Immunität, denn sonst würde eine Reaktion des Körpers auf die Verbreitung des in ihm kreisenden Virus und ebenso auf fremdes Virus nicht möglich sein. Im Gegenteil besteht während bestimmter Perioden der Infektion (vgl. das Schema in Fig. 114) sogar ein Zustand der Anaphylaxie im Sinne *v. Pirquets*. Die starken Reaktionen der Haut, die bei manchen Personen auf die metastatische Aussaat relativ weniger Spirochäten erfolgen, lassen sich jedenfalls, wie *Jadassohn* zuerst richtig bemerkt hat, als Ausdruck dieser zeitweisen Überempfindlichkeit des Organismus gegen die Spirochäten auffassen.

In den meisten Stadien ist die Immunität gegen Syphilis also nur eine unvollkommene und wird deshalb ganz allgemein als „Allergie“ bezeichnet. Der Syphilitische befindet sich in einem Zustand spezifisch veränderter Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Syphilisvirus. Viele Forscher zweifeln aber auf Grund experimenteller Ergebnisse, ob überhaupt bei Syphilitikern eine vollständige Immunität, wie sie bei vielen bakteriellen Erkrankungen eintritt, erzielt werden kann. *A. Neisser* hat mit Recht die Frage aufgeworfen, ob die Immunität der latent Syphilitischen nicht nur eine erhöhte Resistenz infolge der latenten Infektion ist. Heute ist es wohl allgemein anerkannt, daß die von solchen latenten Infektionsherden ausgehende Resorption spezifischer Substanzen oder der von ihnen aus erfolgende dauernde Übertritt von Spirochäten in die Blutbahn eine erhöhte Resistenz oder eine Umstimmung des Organismus bedingt, die eine wahre Immunität vortäuscht. So wird nun die Entstehung der Rezidive, die oft nach langen Latenzperioden ausbrechen, verständlich. Sobald die Resistenz des Organismus aus irgend welchen inneren oder äußeren Ursachen durchbrochen wird, der labile Immunitätszustand aufhört, kommt es zu Rezidiven. Daß bei Auftreten sekundärer und tertiärer Rezidive nicht nur an den Stellen der Eruptionen, sondern allgemein die Resistenz des Organismus herabgesetzt ist, geht aus den klinischen Beobachtungen und Experimenten am Affen sowie aus den Feststellungen *Finger*s hervor, daß die Impfung mit spirochätenhaltigem Material an den verschiedensten Stellen der Haut positiv ausfällt. Tertiärsyphilitische reagieren auf Impfung mit virulentem Material, das von sekundärluischen Produkten stammt, mit Veränderungen tertiärsyphilitischer Natur. Diese Tatsache zeigt, daß für die Art und Form des Krankheitsproduktes bei Syphilis-Infizierten die Umstimmung des Organismus von Bedeutung ist, und daß höchstwahrscheinlich nicht Änderungen in den biologischen Eigenschaften der Parasiten, wie man sie sich im Verlaufe der Erkrankung entstanden denken könnte, die verschiedenen Charakteristika der Reaktionsprodukte bedingen. Die Umstimmung der Gewebe muß nach dem Urteil der meisten Syphilidologen jedenfalls zur Erklärung der im Verlaufe der Syphilis zutage tretenden Manifestationen der Parasiten und der Gewebsreaktion herangezogen werden. Vieles weist darauf hin, daß gerade die Entwicklung annulärer Roseolen und zirzinärer Papeln, die an den einzelnen Körperstellen verschieden sein kann, sich am besten durch Umstimmung des Organismus erklären läßt. Wenn die Syphilis aufhört, Sekundärerscheinungen zu bilden, folgt eine Periode der Immunität, für die das oben Gesagte gilt. Nach diesem sogenannten zweiten Latenzstadium erfolgt der Ausbruch neuer Erscheinungen, die allerdings den völlig veränderten Charakter der tertiären Formen haben. *Finger* faßt deshalb die tertiäre Lues als Äußerung des Virus in einem „umgestimmten“ Organismus auf, einem Organismus, der, noch weitgehend immun, eine reichliche Proliferation des Virus nicht zuläßt, bei dem aber eine Überempfindlichkeit und damit gesteigerte Gewebsproliferation mit nachfolgendem Zerfall zustande kommt. Die Entwicklung sogenannter maligner Lues ist nach den Experimenten von *Jadassohn,* die den *Pirquet*schen Versuchen bei Tuberkulose nachgebildet waren, die Folge von weitgehender Idiosynkrasie für das syphilitische Virus. Von zahlreichen Syphilitischen reagierte auf kutane Impfungen

mit Leberextrakt nur ein Patient, der an maligner Lues litt und stets wieder reagierte, wenn er geimpft wurde.

Auch an der Möglichkeit, daß Menschen, deren Syphilis völlig ausgeheilt ist, von neuem infiziert werden können, ist nach dem Ausfall der exakt kontrollierbaren Affenversuche nicht zu zweifeln. Schon früher hatten mehrere über reiche Erfahrungen verfügende Syphilidologen auf Grund vereinzelter Beobachtungen die Möglichkeit einer Neuinfektion bei völlig ausgeheilten Syphilitikern behauptet. Gegen diese Annahme wurde aber immer ins Feld geführt, daß wahrscheinlich die erste Infektion keine Syphilis gewesen sei. Seit der Entdeckung der Spirochaeta pallida und der *Wassermann*schen Reaktion ist die syphilitische Neuinfektion der mit Salvarsan geheilten Syphilitiker vielfach (mehr als 100 in der Literatur veröffentlichte Fälle) über allen Zweifel sichergestellt. Auch die von *Kolle* an Kaninchen ausgeführten Versuche beweisen die Möglichkeit der Sterilisierung im Primärstadium der Syphilisinfektion.

Serumdiagnostik der Syphilis.

Sehr bald nach Entdeckung des Erregers der Syphilis begann die Forschung sich dem Problem der **Serumdiagnostik** dieser Infektionskrankheit zuzuwenden. Die Benutzung der für die Diagnostik anderer Infektionskrankheiten so wertvollen Agglutinine und Lysine mußte allerdings von vornherein auf Schwierigkeiten stoßen, weil es nicht gelang, das für solche Versuche notwendige Kulturmaterial leicht und sicher in größerer Menge zu gewinnen. Es haben zwar *Hoffmann, v. Prowazek* und *Zabolotny* über das Vorkommen der genannten Stoffe im Serum von Syphilitikern berichtet, aber eine für die Praxis brauchbare Untersuchungsmethode hat sich auf diesen Befunden nicht aufbauen lassen. Von Erfolg gekrönt waren dagegen die zuerst von *Wassermann* und *F. Bruck* aufgenommenen Bemühungen, die *Bordet-Gengou*sche Versuchsanordnung der Komplementbindung für die Serumdiagnostik heranzuziehen.

Wassermannsche Reaktion.

Das Prinzip dieser von *Wassermann* und *F. Bruck* zuerst wissenschaftlich erprobten und von ihnen zusammen mit *A. Neisser* in die Praxis eingeführten und als ***Wassermann*sche Reaktion** allgemein bekannten, praktisch außerordentlich wichtigen Untersuchungsmethode und die Technik der Komplementbindung ist schon früher besprochen worden, sodaß wir hier nur auf die besonderen, bei ihrer Ausführung zu beachtenden Einzelheiten und auf ihre Verwertung in der Praxis einzugehen brauchen.

Die Entdecker dieses Untersuchungsverfahrens und alle, die sich in der ersten Zeit mit ihm beschäftigt haben, betrachteten die Reaktion als eine für Lues im Sinne der Immunitätsreaktionen streng spezifische. Es wurde angenommen, daß auch hier durch das Zusammentreffen des Antigens mit einem spezifischen Antikörper und Komplement eine Bindung des letzteren eintrete. Man fand aber bald, daß nicht nur Extrakte aus syphilitischen Organen, in denen ein stärkerer Gehalt an Spirochäten festzustellen war, namentlich Extrakte aus Lebern syphilitischer Föten, als Antigene verwendbar waren, sondern auch alkoholische Extrakte aus Organen gesunder Menschen und Tiere. Die später noch kurz zu besprechenden Untersuchungen über die Wirkung künstlicher chemischer Antigene lassen keinen Zweifel daran, daß die Reaktion nicht ohne weiteres mit den Komplementbindungserscheinungen, wie sie bei der Vereinigung von echten Antikörpern mit Antigenen beobachtet werden, zu identifizieren ist, und daß sie überhaupt nicht eine in diesem Sinne absolut spezifisch biologische Reaktion auf Lues ist. Ihre praktische Brauch-

barkeit für die Diagnostik der Syphilis ist aber, wie wir noch sehen werden, durch diese Feststellung nicht erschüttert, denn sie ist, wie hier gleich vermerkt werden muß, bei Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen eine für Syphilis ausgesprochen charakteristische Reaktion.

Die Einzelheiten der Reaktion sind aus der Taf. 72 ohne weiteres verständlich. Wenn wir zunächst auf die für sie erforderlichen Stoffe kurz eingehen, so kommen als Antigene in erster Linie die alkoholischen Extrakte aus Organen luischer Föten, sei es mit oder ohne Cholesterin, in Frage. Die wässerigen Extrakte sind fast überall zugunsten der alkoholischen aufgegeben, weil sie zu unempfindlich sind. Des historischen Interesses wegen sei ihre Herstellung kurz skizziert:

Man verfährt bei ihrer Herstellung zweckmäßig so, daß man die Organe in möglichst frischem Zustande fein zerkleinert, im Verhältnis 1 : 4 mit einer Lösung von 0·5 *g* Karbolsäure in 100 *ccm* 0·85proz. Kochsalzlösung versetzt und 24 Stunden im Schüttelapparat extrahiert. Dann wird durch scharfes Zentrifugieren der Extrakt möglichst von den zelligen Elementen befreit. Will man Organe zur Bereitung des wässerigen Extraktes vorrätig halten, so geschieht dies am besten in der Weise, daß man sie in einem *Morgenroth*schen Frigoapparat gefrieren läßt.

Die zuerst von *Weil, Porges* und *Meier* als Antigen empfohlenen alkoholischen Extrakte haben vor den wässerigen den Vorzug leichterer Gewinnbarkeit und fast unbegrenzter Haltbarkeit und werden derart bereitet, daß ein Gewichtsteil Organsubstanz mit 5 oder mehr Volumteilen Alkohol extrahiert wird. Zur Gewinnung der alkoholischen Extrakte eignen sich auch getrocknete Organe. *Levaditi* stellt sich aus dem Organ, das er im Vakuumapparat getrocknet hat, durch Verreibung im Mörser ein Pulver her. Das getrocknete Pulver, das sich lange unverändert hält, wird dann mit absolutem Alkohol im Verhältnis 1 : 30 mehrere Stunden geschüttelt, die Mischung darauf einige Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten und durch Zentrifugieren geklärt. Der Extrakt muß völlig klar und steril sein und ist lange Zeit konservierbar.

Alkoholische Extrakte müssen vor dem Gebrauch mit Kochsalzlösung in geeigneter Weise verdünnt werden, weil der Alkohol als solcher von störendem Einfluß auf die Wirkung des hämolytischen Systems und auch für die *Wassermann*sche Reaktion nicht gleichgültig ist. Bei der Verdünnung der alkoholischen Extrakte mit physiologischer Kochsalzlösung ist, wie *H. Sachs* und *Rondoni* gezeigt haben, die Art des Vorgehens von wesentlicher Bedeutung. Bei raschem Mischen erhält man helle Verdünnungen von mehr oder weniger geringer Wirksamkeit, bei langsamer (fraktionierter) Verdünnung wird die Lösung milchig-opaleszent und damit erst für die Serodiagnostik hinreichend empfindlich. Die geeignete Verdünnungsweise muß bei jedem Extrakt besonders erprobt werden.

Die Versuche, für den aus luischen Organen hergestellten Extrakt Ersatzmittel zu finden, sind erfolgreich gewesen. Alkoholische Extrakte von Organen normaler Menschen und Tiere, namentlich von Meerschweinchen- und Rinderherzen, sind für die Reaktion brauchbar, während wässerige Extrakte aus den Organen normaler Menschen und Tiere ungeeignet sind.

Die aus normalen Organen gewonnenen Extrakte stehen an Wirksamkeit den luischen Extrakten im großen ganzen nicht nach, da die in einem Extrakte vorhandenen Stoffe dem Gehalt der Organe

an Spirochäten keinesfalls parallel gehen. Wie normale Organe, so liefern auch die Lebern syphilitischer Föten nicht immer einen brauchbaren Extrakt. Anderseits können aber aus gewissen syphilitischen Lebern optimal wirksame Extrakte gewonnen werden. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Bereitung von Extrakten aus normalen Organen, und es muß daher zweifelhaft erscheinen, ob den ersteren prinzipiell ein Vorteil für die Extraktbereitung zuzusprechen ist.

Der Ersatz der Organextrakte durch einzelne Lipoide, z. B. Lezithin *(Porges* und *Meier)* oder oleinsaures Natrium *(Sachs* und *Altmann)*, hat sich in der Praxis nicht bewährt. Dagegen hat sich aus den Untersuchungen von *Sachs* und *Rondoni* die wichtige Tatsache ergeben, daß sich durch Zusammenmischen mehrerer Lipoidsubstanzen, z. B. von Lezithin, Seifen und Fettsäuren, einigermaßen brauchbare künstliche Gemische für die *Wassermann*sche Reaktion herstellen lassen. Wenn auch diese Gemische als vollwertiger Ersatz der Organextrakte für die Praxis nicht zu betrachten sind, so hat sich doch gezeigt, daß bei dem Zusammenwirken des Syphilitikerserums mit den Organextrakten nicht eine chemische Einheit in letzteren das maßgebende ist, sondern eine geeignete Zusammensetzung von Lipoidsubstanzen, die zusammen ein für die *Wassermann*sche Reaktion wesentliches physikalisches Gepräge ergeben. Die Folge dieser Feststellungen war, daß man daran gehen konnte, natürliche Organextrakte, die ja nicht ohne weiteres die geeignete Zusammensetzung oder hinreichende Menge der Lipoidsubstanzen besitzen müssen, in geeigneter Weise zu verstärken. So entstand das von *H. Sachs* eingeführte Prinzip der Verbesserung der Organextrakte durch Zusatz von einzelnen Lipoidsubstanzen, wobei sich der Zusatz von Cholesterin bei Rinderherz- und Meerschweinchenherzextrakten ausgezeichnet bewährt hat.

Jedes Antigen muß vor der Benutzung zu diagnostischen Zwecken geprüft und eingestellt werden, denn jedes wirkt in einer optimalen Breite, die jeweils besonders festgestellt werden muß. Da es sich bei der Syphilisdiagnostik um eine folgenschwere Entscheidung handelt, darf ein Antigen als zuverlässig nur dann anerkannt werden, wenn bei einem großen und vielseitigen Untersuchungsmaterial im Vergleich zu mehreren bereits erprobten Standardantigenen geprüft ist, ob es mit Normalserum von sicher nichtsyphilitischen Personen auch negativ reagiert. Die Prüfung ist nur gewährleistet in der Hand eines erfahrenen Fachmannes und in einem stets mit genügendem Material versehenen und technisch nach allen Richtungen ausgestatteten Institut.

In Deutschland erfolgt die Prüfung der Extrakte und Ambozeptoren im Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. nach folgenden im Reichsgesundheitsrate festgestellten Vorschriften:

a) Prüfung der Extrakte.

1. Die Prüfung der Extrakte zur Feststellung ihrer Reaktionsfähigkeit mit dem Blutserum von Syphiliskranken und zur Feststellung, daß sie keine unspezifischen Reaktionen mit dem Blutserum von nicht an Syphilis erkrankten Personen geben, erfolgt durch vergleichende Untersuchung mit 5 Standardextrakten der Prüfungsstelle.

2. Als Standardextrakte werden von der Prüfungsstelle Extrakte benutzt, deren spezifische Wirksamkeit während 4 Wochen an mindestens 20 Tagen nach

der „Anleitung zur Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion“ (s. S. 886) an mindestens 250 Sera von Syphiliskranken und an mindestens 100 Kontrollsera genau erprobt und sichergestellt ist.

Von den zur Einstellung der Standardextrakte benutzten 250 Sera von Syphiliskranken sollen mindestens 10% von primären, 30% von latenten, 20% von in Behandlung stehenden Syphilisfällen herrühren.

Von den 100 Kontrollsera soll eine größere Anzahl von Geschwulstkranken oder von an fieberhaften Krankheiten, Ulcus molle oder Tuberkulose leidenden Personen stammen.

3. Bei der Prüfung müssen die einzelnen Operationsnummern der eingesandten Extrakte während 14 Tagen bei Untersuchung an mindestens 6 Tagen im Vergleich mit den Standardextrakten und in gleicher Weise wie die Standardextrakte mit mindestens 80 Sera von Syphiliskranken und mit mindestens 40 Kontrollsera untersucht werden. Von den 80 Sera von Syphiliskranken sollen wieder mindestens 10% von primären, 30% von latenten und 20% von in Behandlung stehenden Syphilisfällen herrühren und von den 40 Kontrollsera mindestens 10 von Geschwulstkranken oder von an fieberhaften Krankheiten, Ulcus molle oder Tuberkulose leidenden Personen stammen.

Extrakte, die in Alkohol oder anderen Lipoidlösungsmitteln (z. B. Azeton) gelöst sind, müssen zur Prüfung mindestens 6fach mit 0·85proz. Kochsalzlösung verdünnt werden.

Die Extrakte dürfen in der Gebrauchsverdünnung (0·5 *ccm*) beim Arbeiten mit 0·5 *ccm* Hammelblutaufschwemmung im Vergleich mit den Standardextrakten an und für sich keine Hemmung der Hämolyse verursachen. Die Extrakte dürfen in dem doppelten Multiplum der Gebrauchsdosis und bei Zusatz von 0·5 *ccm* 10fach verdünnten Meerschweinchenserums nicht hämolytisch wirken (Versuchsanordnung: 1 *ccm* Extraktverdünnung + 0·5 *ccm* 10fach verdünntes Meerschweinchenserum + 0·5 *ccm* 0·85proz. Kochsalzlösung + 0·5 *ccm* Hammelblutaufschwemmung).

4. Ein Extrakt ist als tauglich anzusehen, wenn er den Anforderungen unter Ziffer 3 entspricht, mit den 40 untersuchten Kontrollsera keine positiven Reaktionen gegeben hat und hinsichtlich der Anzahl der positiven Reaktionsergebnisse mit den Sera von Syphiliskranken gegenüber den mit den Standardextrakten erhaltenen positiven Ergebnissen um nicht mehr als 5% zurückgeblieben ist.

5. Ein als tauglich befundener Extrakt ist nach 6 Monaten erneut zu prüfen, wenn die betreffende Operationsnummer des Extrakts bis dahin noch nicht verbraucht ist. Bei der wiederholten Prüfung ist der Extrakt im Vergleich mit den 5 Standardextrakten nur während 8 Tagen mit 40 Sera von Syphiliskranken und mit 20 Kontrollsera zu untersuchen.

Werden bei der wiederholten Prüfung stärkere Veränderungen des Extrakts festgestellt, so hat die Prüfungsstelle die Einziehung des noch vorhandenen Extrakts dieser Operationsnummer anzuordnen.

6. Über den Verlauf der Prüfungsuntersuchungen sind von der Prüfungsstelle genaue Aufzeichnungen zu führen.

b) Prüfung des Ambozeptors.

1. Zur Prüfung darf nur ein Ambozeptor eingesandt werden, der von Kaninchen stammt und durch Vorbehandlung der Kaninchen mit roten Hammelblutkörperchen gewonnen ist.

2. Die Prüfung erfolgt zur Feststellung der Wertigkeit des Serums.

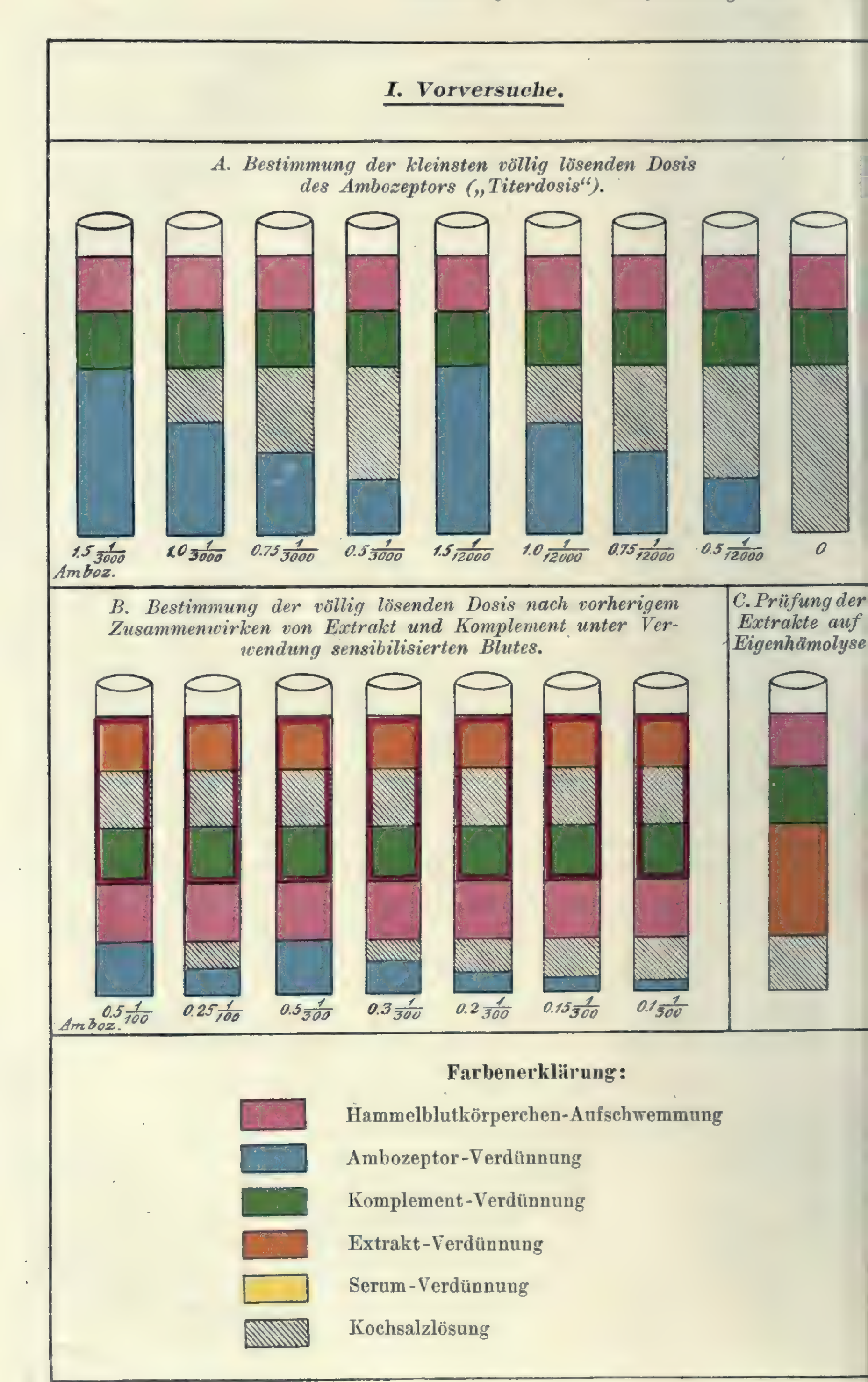
3. Der Prüfungsversuch wird in der Weise ausgeführt, daß an drei Tagen mit verschiedenen Komplementen je zwei Prüfungsreihen, eine mit dem Standardambozeptor der Prüfungsstelle und eine zweite mit dem zu prüfenden Ambozeptor, nach den in der Anleitung zur Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion gegebenen Vorschriften für den Hämolyseversuch angesetzt werden.

4. Der Ambozeptor, welcher mindestens einen Titer von 1 : 1000 haben soll, ist als brauchbar und genügend hochwertig anzusehen, wenn er auf Grund des Vergleichs mit dem Standardambozeptor mindestens den angegebenen Titer aufweist und sein Titer im Vergleich zu dem des Standardambozeptors bei den vergleichenden Untersuchungen an den 3 Untersuchungstagen konstant bleibt.

5. Über den Verlauf der Prüfungsuntersuchungen sind von der Prüfungsstelle genaue Aufzeichnungen zu führen.



Schema für die Ausführung der Wass



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

ktion (nach der amtlichen Vorschrift).

II. Hauptversuch mit Kontrollen.

Positive Kontrolle	Krankensera I	Krankensera II	Krankensera III
1:10 A + (7.)	1:10 A I (10.)	1:10 A II (13.)	1:10 A III (16.)
1:10 B + (8.)	1:10 B I (11.)	1:10 B II (14.)	1:10 B III (17.)
1:20 C + (9.)	1:20 C I (12.)	1:20 C II (15.)	1:20 C III (18.)

Serum-Kontrollen

Negatives Vergleichsserum	Positives Vergleichsserum	Krankensera I	Krankensera II	Krankensera III
1:10 — (19.)	1:10 + (21.)	1:10 I (23.)	1:10 II (25.)	1:10 III (27.)
1:20 — (20.)	1:20 + (22.)	1:20 I (24.)	1:20 II (26.)	1:20 III (28.)



Das zu untersuchende Serum darf nicht in aktivem Zustande zur Untersuchung benutzt werden, weil hier durch die Beschaffenheit der Serumglobuline uncharakteristische Reaktionen eintreten können und weil das in nicht aktiviertem Serum etwa noch vorhandene Komplement störend auf den Gang der Versuche wirken kann. Es muß vor dem Versuche inaktiviert werden, und zwar $^1/_2$ Stunde bei 56°, nicht bei höherer Temperatur und nicht länger, da sich sonst im Serum antikomplementäre Stoffe bilden können und die charakteristische Reaktionsfähigkeit des Serums durch stärkere Temperatureingriffe erlischt *(H. Sachs).* Das zur Gewinnung des Serums notwendige Blut wird möglichst steril entweder mit dem Schröpfkopf oder durch Venenpunktion gewonnen, und zwar in nicht zu geringer Menge, damit quantitative Untersuchungen möglich sind.

Die Technik der so einfachen und ungefährlichen Venenpunktion ist die folgende: Um den Oberarm wird eine Gummibinde gelegt und so fest angezogen, daß der Radialpuls noch eben fühlbar ist. Dann wird die Einstichstelle mit Alkohol gereinigt und mit einer etwa 2 *mm* weiten Punktionsnadel die Vene punktiert. Das ausfließende Blut wird in einem sterilen Reagenzglas in der Menge von etwa 6—8 *ccm* aufgefangen. Dann wird die Nadel herausgezogen, die Wunde mit sterilem Tupfer komprimiert, die Binde gelöst, der Arm gehoben und in dieser Stellung kurze Zeit gehalten. Die Blutung steht sofort. Dieser Eingriff ist vielen Menschen angenehmer, als das Setzen eines Schröpfkopfes; nur bei sehr fetten Individuen und Kindern ist letzterer empfehlenswerter. Für die Zwecke der Praxis empfiehlt sich sehr ein mit einem Dreiwegehahn und einem Saugballon versehener Apparat, mit dem man zunächst ansaugen und dann das Blut nach Umdrehen des Hahnes in das darunter gehaltene Reagenzglas einfließen lassen kann (modifizierter Schröpfkopf).

Das Meerschweinchenkomplement darf nur ganz frisch benutzt oder höchstens 24 Stunden auf Eis aufbewahrt werden, weil der Gehalt des Serums an Komplement sich bei längerer Aufbewahrung verringert.

Der Ambozeptor wird von Kaninchen gewonnen, denen gewaschene Hammelblutkörperchen in steigenden Dosen von 3—12 *ccm* intravenös oder intraperitoneal in Abständen von 3—6 Tagen eingespritzt wurden. Das hämolytische Serum soll möglichst hochwertig und ebenfalls genau titriert sein.

Vor jedem Versuch, bei dem eine Anzahl Sera gleichzeitig untersucht wird, muß das hämolytische System mit seinen verschiedenen variablen Größen (Gehalt und Wirkungsart des Ambozeptors, Fragilität der Erythrozyten, Wirkungsart des Komplements) genau kontrolliert und eingestellt werden. Da aber auch die Bestimmung des hämolytischen Titers des Systems nichts über die Deviabilität, d. h. Bindbarkeit des Komplements aussagt, empfiehlt es sich, diese letztere noch besonders zu prüfen. Das geschieht zweckmäßig durch Titrierung des Komplementes einmal mit, einmal ohne Antigen, und zwar in der höchsten zu verwendenden Dosis und unter Verwendung von Standardseris bei dem Versuch selbst.

Von größter Wichtigkeit für die Zuverlässigkeit der Serumdiagnostik der Syphilis mittels der *Wassermann*schen Reaktion ist die Benutzung mehrerer Antigene. Die an vielen Hunderttausenden von Fällen gesammelten Erfahrungen haben nämlich ein merkwürdiges Verhalten der Antigene aufgedeckt. Es zeigte sich, daß häufig Sera von sicher syphilitischen Personen mit einem zuverlässigen Antigen positiv,

mit einem anderen Antigen negativ reagierten. Es handelt sich hier nicht um einmalige oder zufällige Erscheinungen, sondern um Phänomene, die sich immer wieder feststellen lassen, wenn die Untersuchung der Sera mit einer ganzen Anzahl von Antigenen erfolgt. Deshalb ist es notwendig, jedes Serum mit mindestens 3, empfehlenswert, es mit 5 Antigenen zu untersuchen.

Die von einer Sachverständigenkommission des Reichsgesundheitsrates ausgearbeitete und als Verordnung für alle amtlichen Untersuchungen (Gutachten usw.) vorgeschriebene Anleitung für die Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion hat folgenden Wortlaut:

Anleitung für die Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion.

1. Zur Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion sind nur staatlich geprüfte Extrakte und als Ambozeptor nur staatlich geprüfte hammelblutlösende Kaninchensera zu verwenden. Andere Extrakte und Ambozeptoren dürfen nicht benutzt werden.

2. Das Komplement muß von den Untersuchungsstellen selbst gewonnen und die Hammelblut-Aufschwemmung muß von den Untersuchungsstellen selbst hergestellt werden.

Das Komplement darf nur von Meerschweinchen, die noch nicht zu anderen Versuchen verwendet worden sind, stammen. Es soll frisch oder höchstens am vorhergegangenen Tage entnommen sein. Die Aufbewahrung des Meerschweinchenserums muß im letzteren Falle auf Eis oder im Eisschrank erfolgen. Es empfiehlt sich, das Komplement von mehreren Tieren zu mischen.

Die roten Hammelblutkörperchen müssen durch sorgfältiges 3maliges Waschen mit der mindestens 5fachen Menge 0·85 proz. Kochsalzlösung und nachfolgendes Ausschleudern von allen Resten anhaftenden Serums befreit werden.

Die als Bodensatz ausgeschleuderten Blutkörperchen sind mit steriler 0·85 proz. Kochsalzlösung derart aufzuschwemmen, daß die Blutkörperchenaufschwemmung stets in gleicher Dichte benutzt wird und der Mischung von 1 *ccm* Bodensatz und 19 *ccm* 0·85proz. Kochsalzlösung entspricht.

Bei der

Versuchsanordnung

sind folgende Vorschriften zu beachten:

3. Das menschliche Serum darf nur in inaktiviertem Zustand untersucht werden, d. h. nach $^1/_2$stündiger Erhitzung im Wasserbade auf 55° bis 56° C.

Je ein Teil des inaktivierten Serums ist mit 4 Teilen steriler 0·85proz. Kochsalzlösung zu verdünnen.

4. Jedes menschliche Serum muß gleichzeitig mit mindestens 3 verschiedenartigen Extrakten, darunter möglichst einem aus syphilitischer Leber gewonnenen Extrakt untersucht werden. Es empfiehlt sich indessen, besonders auch bei Wiederholungen der Untersuchung und bei früher bereits sicher festgestellter Lues, mit 5 Extrakten zu arbeiten.

Die Gebrauchsdosis der einzelnen Extrakte ist durch Vergleichsprüfung an einer größeren Reihe als „sicher positiv“ und „sicher negativ“ bekannter Menschensera ausprobiert. Auf den Fläschchen ist angegeben, mit wieviel physiologischer Kochsalzlösung 1 *ccm* des Extraktes verdünnt werden muß, damit die Gebrauchsdosis beim Arbeiten mit je 0·5 *ccm* der einzelnen Komponenten in 0·5 *ccm* der Verdünnung enthalten ist.

Die Extrakte müssen kurz vor Ansetzen des Versuchs durch Zugabe der entsprechenden Mengen steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden.

In welcher Art (unter Schütteln, langsam oder schnell usw.) die Verdünnung zu erfolgen hat, geht aus der den Fläschchen beigegebenen Anweisung hervor.

5. Die *Wassermann*sche Reaktion wird in der Weise ausgeführt, daß jede der 5 in Betracht kommenden Komponenten in einem Flüssigkeitsvolumen von 0·5 *ccm* enthalten ist. Das Gesamtvolumen beträgt demnach in jedem einzelnen Versuchsröhrchen 2·5 *ccm*.

Aus Sparsamkeitsrücksichten darf die Flüssigkeitsmenge der einzelnen Komponenten auch auf 0·25 *ccm*, das Gesamtvolumen auf 1·25 *ccm* herabgesetzt werden. In diesem Falle sind die folgenden Zahlenangaben sinngemäß auf die Hälfte zu vermindern.

Vor Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion ist jeweils die Wirksamkeit des benutzten Komplements und des hämolytischen Ambozeptors in Vorversuchen zu bestimmen.

Das Komplement wird sowohl in den Vorversuchen wie auch im Hauptversuch in 10facher Verdünnung (1 Teil Meerschweinchenserum + 9 Teile steriler 0·85proz. Kochsalzlösung) bzw. in 20facher Verdünnung (1 Teil Meerschweinchenserum + 19 Teile steriler 0·85proz. Kochsalzlösung) verwendet.

Hämolytischer Vorversuch.

6. Von dem hämolytischen Ambozeptor (Hammelblutkörperchen lösendes Kaninchenserum) werden, um die im Hauptversuch anzuwendende „Gebrauchsdosis" zu ermitteln, absteigende Mengen (bzw. verschiedene Verdünnungen) geprüft, um zunächst die kleinste völlig lösende Dosis festzustellen.

Zugleich wird unter Verwendung eines Extraktes die eigenhemmende (antikomplementäre) Wirkung der Extraktverdünnung auf das jeweils benutzte Komplement durch folgende Feststellung berücksichtigt. Es werden einerseits Mischungen von absteigenden Mengen von Ambozeptor und Hammelblutaufschwemmung (sensibilisierte rote Blutkörperchen), andererseits ein Gemisch von Komplement und Extraktverdünnung hergestellt. Nach 45 Minuten langem Verweilen dieser Gemische im Brutschrank werden den Ambozeptor und Hammelblutaufschwemmung enthaltenden Versuchsröhrchen gleiche Mengen des Gemisches von Komplement und Extraktverdünnung zugefügt, so daß die unter diesen Bedingungen völlig lösende Dosis des Ambozeptors ermittelt wird.

Der Vorversuch gestaltet sich daher bei einem Titer des hämolytischen Ambozeptors 1 : 2000 folgendermaßen:

A.

Bestimmung der völlig lösenden Dosis.

Röhrchen	Hämolytischer Ambozeptor	Kochsalzlösung	Komplement	Hammelblutkörperchen
1	1·5 *ccm* Verd. 1:3000 [= 0·5 *ccm* 1:1000]	0	0·5 *ccm* 1:10	0·5 *ccm* 1:20
2	1·0 „ „ „ [= 0·5 „ 1:1500]	0·5	„	„
3	0·75 „ „ „ [= 0·5 „ 1:2000]	0·75	„	„
4	0·5 „ „ „ [= 0·5 „ 1:3000]	1·0	„	„
5	1·5 „ „ 1:12000 [= 0·5 „ 1:4000]	0	„	„
6	1 „ „ „ [= 0·5 „ 1:6000]	0·5	„	„
7	0·75 „ „ „ [= 0·5 „ 1:8000]	0·75	„	„
8	0·5 „ „ „ [= 0·5 „ 1:12000]	1·0	„	„
9	0	1·5	„	„

Die in eckigen Klammern beigefügten Verdünnungen stellen die Ambozeptorenverdünnungen, auf ein Volumen von 0·5 *ccm* berechnet, dar, also auf diejenigen Bedingungen bezogen, wie sie im Hauptversuche praktisch zur Anwendung gelangen.

B.

Bestimmung der völlig lösenden Dosis nach vorherigem Zusammenwirken von Extrakt und Komplement unter Verwendung sensibilisierten Blutes.

Röhrchen	Hämolytischer Ambozeptor	Kochsalzlösung	Hammelblutkörperchen	
10	0·5 *ccm* 1:100 [1:100]	0	0·5 *ccm* 1:20	Nach $^{3}/_{4}$stündigem Verweilen im Brutschrank wird je 1·5 *ccm* einer gleichfalls zuvor $^{3}/_{4}$ Stunden im Brutschrank gehaltenen Mischung von gleichen Teilen Extraktverdünnung, physiologischer Kochsalzlösung und 10fach verdünntem Meerschweinchenserum zugefügt.
11	0·25 „ 1:100 [1:200]	0·25	„	
12	0·5 „ 1:300 [1:300]	0	„	
13	0·3 „ 1:300 [1:500]	0·2	„	
14	0·2 „ 1:300 [1:750]	0·3	„	
15	0·15 „ 1:300 [1:1000]	0·35	„	
16	0·1 „ 1:300 [1:1500]	0·4	„	

Die fertig beschickten Röhrchen werden 1 Stunde im Brutschrank oder $^{1}/_{2}$ Stunde im Wasserbade bei 37° gehalten. Danach wird im Vorversuch A die kleinste lösende Dosis („Titerdosis") des Ambozeptors bestimmt durch Feststellung desjenigen Röhrchens von 1 bis 9, in dem gerade noch völlige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist.

Die Blutkörperchen dürfen bei alleinigem Komplementzusatze keine Lösung zeigen. Demgemäß muß in dem Röhrchen 9 die oberhalb der Blutkörperchen stehende Flüssigkeit farblos bleiben.

Aus dem Vorversuche B (Röhrchen 10 bis 16) ergibt sich die völlig lösende Ambozeptordosis bei vorheriger Einwirkung des Extrakts auf das Komplement. Sie ist durch die antikomplementäre Extraktwirkung bzw. durch Abschwächung des verdünnten Komplements größer als bei der einfachen Bestimmung des Ambozeptortiters. Es muß daher einerseits mindestens die im Vorversuche B völlig lösende Ambozeptormenge, andererseits mindestens das 4fache der in Reihe A ermittelten Titerdosis für den Hauptversuch angewandt werden.

Enthält z. B. im Vorversuch A Röhrchen 3 die kleinste völlig lösende Dosis, im Vorversuche B Röhrchen 13, so ergibt sich als Gebrauchsdosis 0·5 *ccm* der 500fachen Ambozeptorverdünnung.

Enthält aber z. B. im Vorversuch A Röhrchen 3 die völlig lösende Dosis, im Vorversuch B aber Röhrchen 11, so ergibt sich als Gebrauchsdosis für den Hauptversuch 0·5 *ccm* einer Ambozeptorverdünnung von 1 : 200.

Enthält endlich z. B. im Vorversuch A Röhrchen 3 die völlig lösende Dosis, im Vorversuch B aber Röhrchen 15, so ergibt sich als Gebrauchsdosis 0·5 *ccm* der Ambozeptorverdünnung 1 : 500.

Zugleich sind die beiden Vorversuche A und B in gleicher Weise anzusetzen, nur mit dem Unterschiede, daß das Komplement anstatt in 10facher in 20facher Verdünnung zur Anwendung gelangt. Dabei ist in dem Versuchsteil B derjenige Extrakt zu verwenden, der auch im Hauptversuche bei 20facher Komplementverdünnung benutzt wird.

Die Gebrauchsdosis ergibt sich auch in diesem Falle aus den oben erörterten Regeln.[1])

7. Um eine Gewähr dafür zu haben, daß im Hauptversuch einerseits eine hinreichende Komplementmenge vorhanden ist, andererseits ein Komplementüberschuß vermieden wird, empfiehlt es sich, unter Verwendung der nach dem Verfahren in Ziffer 6 bestimmmten Gebrauchsdosen des Ambozeptors den Grad der Komplementwirkung quantitativ auszuwerten.

---

[1]) Wenn ausnahmsweise im Vorversuche B unter Verwendung 20facher Komplementverdünnung auch bei der größten Ambozeptormenge in Röhrchen 10 keine völlige Lösung eintritt, kann trotzdem der Hauptversuch mit der größten Ambozeptormenge des Vorversuchs B ausgeführt werden. Tritt in derartigen Ausnahmefällen in den Kontrollröhrchen nicht vollständige Hämolyse ein, so ist bei sich ergebenden Zweifeln die Untersuchung mit demselben Serum zu wiederholen.

Ein derartiger Kontrollversuch gestaltet sich folgendermaßen:

Röhrchen	Komplement	Kochsalzlösung	Ambozeptor-Gebrauchsdosis	Hammelblut 1:20
1	1 ccm Verd. 1:20 = 0·5 ccm 1:10	0·5	für Kompl. Verd. 1:10 0·5	0·5 ccm
2	0·5 " " " = 0·5 " 1:20	1	" "	"
3	0·25 " " " = 0·5 " 1:40	1·25	" "	"
4	1 " " 1:160 = 0·5 " 1:80	0·5	" "	"
5	0·5 " " " = 0·5 " 1:160	1	" "	"
6	1 " " 1:20 = 0·5 " 1:10	0·5	für Kompl. Verd. 1:20 0·5	"
7	0·5 " " " = 0·5 " 1:20	1	" "	"
8	0·25 " " " = 0·5 " 1:40	1·25	" "	"
9	1 " " 1:160 = 0·5 " 1:80	0·5	" "	"
10	0·5 " " " = 0·5 " 1:160	1	" "	"

Die fertig beschickten Röhrchen werden 1 Stunde im Brutschrank oder $^1/_2$ Stunde im Wasserbade bei 37° gehalten. Danach werden diejenigen Röhrchen der beiden Versuchsreihen bestimmt, in denen gerade noch völlige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist. Diese beiden Röhrchen geben den Komplementtiter an und zeigen, ob in den Komplementverdünnungen 1 : 10 bzw. 1 : 20 hinreichend und nicht zu viel Komplement enthalten ist. Der Komplementgehalt ist sicher hinreichend, wenn die Komplementverdünnungen 1 : 10 bzw. 1 : 20 das Doppelte des Komplementtiters enthalten, d. h. wenn in Röhrchen 2 bzw. in Röhrchen 8 gerade noch völlige Lösung der Blutkörperchen eingetreten ist. Ist die hämolytische Wirkung geringer, so liegt ein schwacher Komplementgehalt vor, ist sie stärker, so ist ein Komplementüberschuß vorhanden. Bei der Anordnung mit 20fach verdünntem Meerschweinchenserum kommt ein Komplementüberschuß nur in Ausnahmefällen in Betracht.

Dieser Versuch ist nur als Sicherung für die Beurteilung einer Versuchsreihe an einem jeweiligen Tage zwecks Berücksichtigung des schwankenden Komplementtiters aufzufassen. Wenn also z. B. aus dem Versuche hervorgeht, daß das Meerschweinchenserum sehr komplementarm war und im Hauptversuch eine auffallende Menge von partiellen Hemmungen vorhanden ist, so mahnt diese Kontrolle zur Vorsicht in der Beurteilung positiver Fälle bzw. zur Neuanstellung des Versuchs mit anderem Komplement.

Hauptversuch mit Kontrollen.

8. Außer der eigentlichen Prüfung der eingesandten menschlichen Untersuchungsflüssigkeit muß durch Vergleichungsuntersuchungen festgestellt werden:

a) daß das verwendete hämolytische System durch **alleinigen Zusatz der Extrakte in seiner Wirksamkeit nicht beeinflußt wird.** — „Extraktkontrollen" (Röhrchen 1, 2 und 3)

b) daß ein aus früheren Versuchen als „sicher negativ" bekanntes Menschenserum bei richtiger Versuchsanordnung keine Hemmung der Hämolyse bewirkt, — „Negative Standard-Kontrollen" (Röhrchen 4, 5 und 6)

c) daß aber durch ein aus früheren Versuchen als „sicher positiv" bekanntes Menschenserum Hemmung **der Hämolyse hervorgerufen wird,** — „Positive Standard-Kontrollen" (Röhrchen **7, 8 und 9**)

d) **daß ohne Zusatz der Extrakte die zu untersuchenden Flüssigkeiten in der Menge von 1 *ccm* der Verdünnung 1 : 5 das hämolytische System in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigen.** — „Serumkontrollen" (Röhrchen 19 bis 28)

9. Um eine gute Übersicht zu haben, empfiehlt es sich, in den Reagenzglasgestellen die einzelnen, mit den entsprechenden Nummern versehenen Röhrchen so aufzustellen, daß alle das gleiche Serum enthaltenden Röhrchen hintereinander, alle den gleichen Extrakt enthaltenden Röhrchen nebeneinander stehen.

Die Ausführung der Hauptversuche gestaltet sich demnach bei der Untersuchung von drei Krankensera unter Verwendung von drei Extrakten folgendermaßen:

Röhrchen	Menschenserum (1:5)	Extrakte (A B C)	Komplement (Verdünnung 1:10)	Komplement (Verdünnung 1:20)	Kochsalzlösung	Ambozeptor[1]) (Gebrauchsdosis)	Hammelblut	
1	—	A 0·5 *ccm*	0·5 *ccm*	—	0·5 *ccm*	0·5 *ccm*	0·5 *ccm*	Extraktkontrollen
2	—	B 0·5 „	„	—	„	„	„	
3	—	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	„	„	„	
4	Negat. Vergl.-Serum 0·5	A 0·5 „	0·5 *ccm*	—	—	„	„	Negative Standard-Kontrollen
5	„ „ „ „	B 0·5 „	„	—	—	„	„	
6	„ „ „ „	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
7	Posit. Vergl.-Serum 0·5	A 0·5 „	0·5 *ccm*	—	—	„	„	Positive Standard-Kontrollen
8	„ „ „ „	B 0·5 „	„	—	—	„	„	
9	„ „ „ „	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
10	Krankenserum I 0·5	A 0·5 „	0·5 *ccm*	—	—	„	0·5 *ccm*	
11	„ „ „	B 0·5 „	„	—	—	„	„	
12	„ „ „	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
13	Krankenserum II 0·5	A 0·5 „	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
14	„ „ „	B 0·5 „	„	—	—	„	„	
15	„ „ „	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
16	Krankenserum III 0·5	A 0·5 „	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
17	„ „ „	B 0·5 „	„	—	—	„	„	
18	„ „ „	C 0·5 „	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
19	Negat. Vergl.-Serum 1·0	—	0·5 *ccm*	—	—	„	„	Serumkontrollen
20	„ „ „ „	—	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
21	Posit. Vergl.-Serum 1·0	—	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
22	„ „ „ „	—	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
23	Krankenserum I 1·0	—	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
24	„ „ „	—	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
25	Krankenserum II 1·0	—	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
26	„ „ „	—	—	0·5 *ccm*	—	„	„	
27	Krankenserum III 1·0	—	0·5 *ccm*	—	—	„	„	
28	„ „ „	—	—	0·5 *ccm*	—	„	„	

Auch bei Benutzung von mehr als drei Extrakten wird immer nur ein Extrakt mit der Komplementverdünnung 1 : 20 angesetzt.

10. Es werden zunächst das menschliche Serum, die Extrakte und das Komplement (in den Röhrchen 1, 2 und 3 an Stelle des Serums die entsprechende Menge Kochsalzlösung) miteinander gemischt und alle Röhrchen 1 Stunde bei 37° C

[1]) In denjenigen Röhrchen, die 20fach verdünntes Komplement enthalten (also in Röhrchen 3, 6, 9, 12, 15, 18, 20, 22, 24, 26 und 28) ist die Gebrauchsdosis des hämolytischen Ambozeptors eine andere als in den übrigen Röhrchen, in denen die Komplementverdünnung 1:10 benutzt wird. Die Gebrauchsdosis ergibt sich aus den in Ziffer 6 beschriebenen Vorversuchen.

im Brutschrank gehalten. Hierauf erfolgt der Zusatz des sensibilisierten Hammelbluts. Zur Sensibilisierung sind Ambozeptorverdünnung und Hammelblutkörperchenaufschwemmung gut zu mischen und 1/2 Stunde bei 37° C im Brutschrank zu halten. Die Röhrchen kommen nach kräftigem Durchschütteln ihres nunmehr überall 2·5 *ccm* betragenden Gesamtinhalts wiederum in den Brutschrank oder in das auf 37° C eingestellte Wasserbad.

Durch zeitweise Betrachtung der Röhrchen wird der Verlauf der Reaktion beobachtet und der Zeitpunkt festgestellt, an dem in Kontrollröhrchen 1 bis 6 und 19 bis 28 die Blutkörperchen überall völlig gelöst sind. Alsdann wird das Ergebnis festgestellt.[1])

11. Bei der Untersuchung von Lumbalflüssigkeiten werden absteigende Mengen der nicht inaktivierten Lumbalflüssigkeit (0·5 — 0·4 — 0·3 — 0·2 — 0·1 *ccm*) mit dem Extrakt gemischt. Es genügt hierbei die Verwendung einer 10fachen Komplementverdünnung und die Benutzung von 2 Extrakten, wobei für den zweiten Extrakt die Lumbalflüssigkeit nur in der Dosis von 0·5 benutzt wird.

Die Untersuchung einer Lumbalflüssigkeit gestaltet sich demnach folgendermaßen:

Röhrchen	Lumbalflüssigkeit (unverdünnt)	Extrakte (A B) Gebrauchsdosis	Komplement (Verdünnung 1:10)	Kochsalzlösung	Hämolytischer Ambozeptor (Gebrauchsdosis)	Hammelblut 1:20
1	0·5 *ccm*	A 0·5 *ccm*	0·5 *ccm*	—	0·5 *ccm*	0·5 *ccm*
2	0·4 „	„	„	0·1	„	„
3	0·3 „	„	„	0·2	„	„
4	0·2 „	„	„	0·3	„	„
5	0·1 „	„	„	0·4	„	„
6	—	„	„	0·5	„	„
7	0·5 *ccm*	B 0·5 *ccm*	„	—	„	„
8	—	„	„	0·5	„	„
9	1·0 *ccm*	—	„	—	„	„
10	0·6 „	—	„	0·4	„	„
11	0·4 „	—	„	0·6	„	„
12	0·2 „	—	„	0·8	„	„

Steht von der Lumbalflüssigkeit zu wenig Material zur Verfügung, so genügt unter Umständen, falls nicht eine Herabsetzung der Flüssigkeitsmengen der einzelnen Komponenten auf die Hälfte vorgezogen wird (vgl. Ziffer 5, Abs. 2) das Arbeiten mit einem Extrakt. In diesem Falle scheiden also die Röhrchen 7 und 8 aus.

---

[1]) Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Reaktion eine biologische ist und als solche trotz Einhaltung aller Kautelen eine gewisse Breite der Beurteilung verlangt, sei auf folgendes hingewiesen:

In den Versuchsreihen, die eine Komplementverdünnung 1 : 20 enthalten, tritt die Hämolyse in der Regel langsamer ein. Bei der Ablesung und Beurteilung müssen daher die Reihen mit der Komplementverdünnung 1 : 10 und 1 : 20 gesondert behandelt werden.

Wenn eine Serumkontrolle mit der Komplementverdünnung 1 : 10 zu einer Zeit nicht gelöst ist, zu der die anderen Serumkontrollen bereits gelöst sind, so ist das betreffende Serum als zu stark eigenhemmend nicht zu beurteilen. Die Beurteilung der übrigen in dem gleichen Versuch angesetzten Sera wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Die Eigenhemmung des Serums ist zuweilen bei der Komplementverdünnung 1 : 20 ausgesprochener als bei der Komplementverdünnung 1 : 10. Die Ergebnisse bei Verwendung 20fach verdünnten Komplements (Extrakt C) sind dann mit entsprechender Vorsicht zu verwerten und müssen unter Umständen (bei unzureichender Lösung in den Kontrollen) bei der Beurteilung ausgeschieden werden. (Siehe Ziffer 13.)

Im übrigen gilt für die Untersuchung von Lumbalflüssigkeiten das gleiche, was unter Ziffer 10 für die Serumuntersuchung gesagt ist.

12. Der Ausfall der Reaktion in den einzelnen Röhrchen ist in den Befundniederschriften überall gleichmäßig in folgender Weise zu verzeichnen:

++++ bedeutet: Blutkörperchen ungelöst, darüberstehende Flüssigkeit farblos.
+++ bedeutet: Blutkörperchen fast ungelöst, darüberstehende Flüssigkeit schwach rosa gefärbt.
++ bedeutet: zu etwa 1/2 gelöst: sogenannte „Große Kuppe".
± bedeutet: zu 3/4 oder mehr gelöst: sogenannte „Kleine Kuppe".
— bedeutet: völlig gelöst: klare, lackfarbenrote Flüssigkeit.

Beurteilung der Befunde.

13. Die Reaktion darf nur dann als positiv bezeichnet werden, wenn die Kontrollen vollständig gelöst sind, d. h. wenn diejenigen Röhrchen, welche die doppelte Menge der Untersuchungsflüssigkeit (ohne Extrakt) und die einfache Extraktmenge (ohne Serum) enthalten, völlige Auflösung der Blutkörperchen aufweisen. Ist in den Serumkontrollen nicht völlige Hämolyse eingetreten, so kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

a) In den Hauptversuchsröhrchen (Extrakt + Untersuchungsflüssigkeit enthaltend) ist die Lösung der roten Blutkörperchen vollständig oder mindestens ebenso stark wie in den Kontrollen eingetreten: das Ergebnis ist dann als negativ zu bezeichnen.

b) In den Hauptversuchsröhrchen ist vollständige Hemmung der Hämolyse oder stärkere Hemmung als in den Kontrollen eingetreten: das Ergebnis ist dann offen zu lassen. In diesen verhältnismäßig seltenen Fällen kann durch Wiederholung der Versuche mit absteigenden Serummengen unter Umständen noch ein eindeutiges positives Ergebnis erhalten werden.

Im übrigen gelten für die Beurteilung der Untersuchung folgende Grundsätze:

Das Ergebnis ist als „positiv", „verdächtig" oder „negativ" zu bezeichnen. Bei dem biologischen Charakter der Methode soll der Erfahrung und dem Ermessen des Untersuchers ein gewisser Spielraum gelassen werden. Insbesondere wird es sich für die Entscheidung nicht selten empfehlen, mit der gleichen Probe am nächsten Tage die Untersuchung mit absteigenden Serummengen zu wiederholen.

Bei dem Ergebnis „verdächtig" empfiehlt es sich, die Einsendung einer neuen Blutprobe nach etwa 14 Tagen zu veranlassen.

A. Beurteilung der mit Blutserum angestellten Wa.-Reaktion.

Das Serum ist als positiv zu bezeichnen, wenn bei der Mehrzahl der verwendeten Extrakte (also bei Verwendung von 3 Extrakten bei 2 Extrakten, bei der Verwendung von 5 Extrakten bei 3 Extrakten) völlige oder fast völlige Hemmung der Hämolyse festzustellen war (++++ oder +++).

Ist nur bei der Minderheit der verwendeten Extrakte völlige Hemmung festzustellen, oder ist bei allen bzw. der Mehrzahl der Extrakte eine Kuppe (++ oder ±) vorhanden, so ist das Serum als „verdächtig" zu bezeichnen. Ergibt sich aus der Anamnese früher festgestellte Lues, so ist das Ergebnis nach der positiven Seite zu deuten.

Ist Hemmung der Hämolyse nur bei demjenigen Extrakte vorhanden, der mit 20fach verdünntem Meerschweinchenserum angesetzt wird, so darf das Ergebnis nicht als positiv, sondern nur als verdächtig bezeichnet werden.

Im übrigen sind für die Beurteilung die unter Ziffer 7 zur Komplementfrage beschriebenen Ausführungen sinngemäß zu berücksichtigen.

B. Beurteilung der mit Lumbalflüssigkeit angestellten Wa.-Reaktion. (Vgl. Z. 11.)

Der Befund ist als positiv zu bezeichnen, wenn bei **einem** Extrakte vollständige Hemmung der Hämolyse eingetreten ist. Es genügt hierbei, wenn das in denjenigen Röhrchen, die die größte Menge Lumbalflüssigkeit enthalten, der Fall ist. Die Versuchsreihen müssen regelmäßig verlaufen, d. h. der Hemmungsgrad muß mit absteigender Menge der Lumbalflüssigkeit (Röhrchen 1 bis 5) gleichbleiben oder abnehmen.

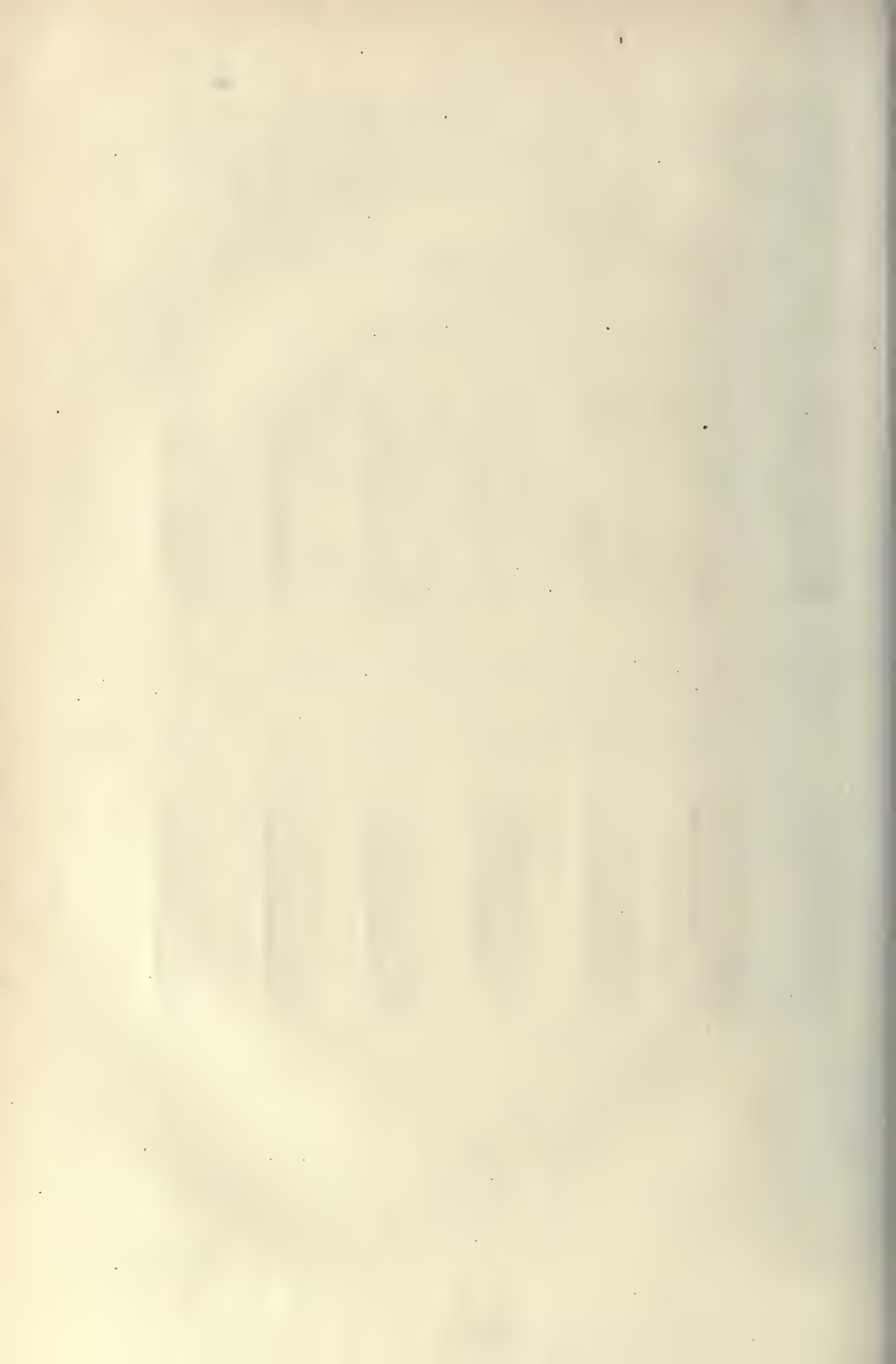
A. Positive *Wassermann*sche Reaktion mit fallenden Dosen Antigen und konstanten Dosen von Serum und Komplement.



B. Negative *Wassermann*sche Reaktion mit fallenden Dosen Antigen und konstanten Dosen von Serum und Komplement.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Ist die Hemmung der Hämolyse nur partiell, aber auch in den nur die geringeren Lumbalflüssigkeitsmengen enthaltenden Röhrchen vorhanden, so ist das Ergebnis im allgemeinen als verdächtig und nur bei hinreichenden anamnestischen Angaben bzw. bei gleichzeitig positivem Ausfall der Wa.-R. mit Blutserum desselben Kranken als positiv zu bezeichnen. Ist nur bei Verwendung der größten Lumbalflüssigkeitsmenge partielle Hemmung der Hämolyse eingetreten, so ist die Lumbalflüssigkeit als negativ bzw. unter Umständen (klinisch-anamnestische Angaben) **als verdächtig zu bezeichnen.**

Sollen zum Zwecke der klinischen Differentialdiagnostik (sogenannte Auswertungsmethode) die geringsten Mengen der Lumbalflüssigkeit, die noch positiv reagiert haben, bzw. die größten Mengen mit negativer Reaktion bezeichnet werden, so sind die sich aus der unter Ziffer 11 angeführten Tabelle ergebenden Zahlenwerte bei der Angabe zu verdoppeln. (Also 1·0 — 0·8 — 0·6 — 0·4 — 0·2 *ccm.*)

Listenführung.

14. Über die ausgeführten Untersuchungen sind von den Untersuchungsstellen Listen zu führen, welche Herstellungsstätte, Operationsnummer und Verdünnungsgrad bzw. Gebrauchsdosen der Extrakte und des hämolytischen Ambozeptors, mit denen die einzelnen Untersuchungen ausgeführt sind, ersehen lassen müssen.

Die Regeln, die die vorstehende Anleitung enthält, stellen auf experimenteller Grundlage ruhende und durch Erfahrung bewährte Vorschriften für die Methodik der *Wassermann*schen Reaktion dar. Wenn daher die hier beschriebene Methodik als Mindestforderung für öffentliche und amtliche Untersuchungen betrachtet werden muß, so soll damit nicht ausgeschlossen werden, daß neben ihr bzw. zu ihrer Ergänzung auch andere Methoden angewandt werden können.

Für alle diese zusätzlich ausgeführten besonderen Verfahren bleibt aber auch die grundsätzliche Verantwortung dem ausführenden Untersucher überlassen. Insbesondere ist zu betonen, daß die staatlich geprüften Extrakte in ihren Gebrauchsdosen bzw. in den Verdünnungsgraden nur für die hier beschriebene Methodik bestimmt sind, und daß daher die quantitativen Zahlenangaben keineswegs für irgendwelche Abänderung der Technik und Methodik Geltung beanspruchen können.

Beurteilung der Ergebnisse.

Was die **Beurteilung der Versuchsergebnisse** der Reaktion im Einzelfalle betrifft, so muß auf diese praktisch so wichtige Frage mit einigen Worten eingegangen werden. Für die Bewertung der Befunde ist eine komplette Hämolyse oder komplette Hemmung entscheidend. Inkomplette Hemmungen sind zwar auch verwertbar, namentlich wenn sie bei der quantitativen Titrierung innerhalb der abgestuften Skalareihe zwischen kompletter Hemmung und Hämolyse eingeschaltet sind; dagegen sind sie, wenn sie sich nur bei der höchsten Dosis finden, nur als „verdächtig" zu bezeichnen, denn sie sind auch bei einigen anderen Krankheiten beobachtet und können bei mangelhafter Methodik oder Versagen des einen oder anderen Ingrediens vorkommen. Solche inkomplette Hemmungen finden sich übrigens bei unbehandelter und generalisierter manifester Lues selten oder gar nicht, öfter aber im Beginn der Erkrankung, in der Latenz und unter dem Einfluß der Behandlung. Es empfiehlt sich in solchen Fällen, die Untersuchung nach einiger Zeit zu wiederholen. Das Ergebnis hat auch bei inkompletter Hemmung bei der höchsten Dosis des Antigens zum mindesten den Wert, bei zweifelhaften Erkrankungen den Verdacht auf Lues zu erhärten, und der Kliniker kann unter Umständen solche Resultate auch verwerten, namentlich bei klinisch sichergestellter Lues *(E. Sonntag).*

Nur bei Beobachtung einer absolut genauen und exakten Methodik berechtigt die Serumdiagnostik bei Syphilis zu weitgehenden Schlüssen. Es ist namentlich für die Klärung zweifelhafter Fälle und solcher, bei

denen die Reaktion infolge langer spezifischer Behandlung nur mit einzelnen besonders wirksamen Antigenen positiv ausfällt, wünschenswert, durch Aufstellen einer Reihe mit fallenden Dosen des Antigens unter Zusatz gleicher Serummengen oder, wie *Boas* vorschlägt, mit fallenden Dosen des Serums die hemmende Grenzdosis des Serums genau festzustellen. Durch sorgfältige Titrierung des verdächtigen Serums mit mehreren Antigenen wird es möglich, auch bei zweifelhaften Fällen die Fehlerfolge der Reaktion in der Hand eines geübten Biologen auf ein Minimum herabzudrücken. Das Verfahren, bei der Ausführung der Reaktion eine einzige Dosis des zu untersuchenden Serums zu benutzen, ist namentlich bei der Kontrolle der therapeutischen Maßnahmen nicht so zuverlässig, wie die Titrierung. Auch wenn die Kontrolle mit der doppelten Dosis des Serums und mit Antigen allein gemacht ist, können bei Benutzung nur einer Dosis, zumal wenn mit wenigen Antigenen gearbeitet wird, nicht so genaue, quantitativ vergleichbare Resultate erhalten werden.

Durch die Festlegung der Richtlinien und Grundnormen für die Ausführung der *Wassermann*schen Reaktion und für die Prüfung der Extrakte und Antigene, die in der von vielen erfahrenen Fachmännern im Reichsgesundheitsrate ausgearbeiteten Anleitung erfolgt ist, ist sicher die Zuverlässigkeit der Methodik und ihre Einheitlichkeit bei allen Untersuchungen, die mit geprüften Extrakten ausgeführt werden, wesentlich gefördert. Es wird, da es sich um eine biologische Reaktion handelt, zwar immer Fälle geben, bei denen in zwei Untersuchungsanstalten mit demselben Serum ausgeführte Prüfungen voneinander abweichende Resultate ergeben. Aber die Mißstände, daß Modifikationen der *Wassermann*schen Reaktion oder mit ungeeigneten Extrakten oder unzulänglicher Methodik, oft noch dazu von wenig erfahrenen Serologen ausgeführte Untersuchungen die Serodiagnostik der Syphilis in Frage zu stellen drohten, sind beseitigt. Es ist, nachdem eine einheitliche Methodik wenigstens für das Deutsche Reich festgelegt ist, auch nicht mehr notwendig, alle in der Literatur niedergelegten Modifikationen der *Wassermann*schen Reaktion hier aufzuführen. Nur einige sollen kritisch besprochen werden, namentlich diejenigen, die erfahrungsgemäß zu Irrtümern und Fehldiagnosen Anlaß geben. Wer sich eingehend über alle Modifikationen der *Wassermann*schen Reaktion orientieren will, findet in dem Werk von *Harald Boas* über die *Wassermann*sche Reaktion eine vollständige Übersicht.

Modifikationen der Wassermannschen Reaktion.

Bezüglich der Modifikationen der *Wassermann*schen Reaktion sei hier allgemein bemerkt, daß alle nicht mit genau abgemessenen Mengen arbeitenden Methoden von vornherein ausgeschaltet werden müssen. Aber auch von den anderen Modifikationen erwecken manche große Bedenken. So ist die von *J. Bauer* vorgeschlagene Modifikation, bei der an Stelle des von Kaninchen stammenden hämolytischen Hammelblut-Ambozeptors der im Serum der Menschen vorhandene normale Hammelblut-Ambozeptor benutzt wird, nicht brauchbar, weil der Ambozeptorengehalt der Menschensera nicht stets der gleiche ist. Bei 10 % der Menschen ist er so gering, daß das Serum auf Hammelblutkörperchen überhaupt keine lösende Wirkung ausübt. Bedenken erweckt auch die Heranziehung aktiver Sera, weil diese sehr oft allein eine Wirkung haben, die zusammen mit der Wirkung der allein nicht hemmenden Dosis des Extraktes eine positive Reaktion vortäuschen kann. Ebensowenig erfolgreich ist der Versuch gewesen, das im Menschenserum enthaltene Komplement an Stelle des Meerschweinchenserums zu setzen, wie es von *Hecht* vorgeschlagen wurde. Die *Hecht*sche Methodik wäre brauchbar, wenn das Serum immer sofort nach der Abnahme zur Reaktion benutzt werden könnte und immer

annähernd die gleiche Menge Komplement enthielte. Das ist nicht der Fall. Die Benutzung der nicht inaktivierten Sera hat nach den Untersuchungen von *Sachs, Altmann, Schatiloff* und *Isabolinsky* noch das Bedenken, daß diese Sera recht häufig allein hemmend wirken und daß ferner das Komplement des Serums beim Stehen rasch zugrunde geht. Verschiedene Sera weisen hierin sehr große Unterschiede auf. Aus diesen Gründen ist die Zuverlässigkeit des *Stern*schen Verfahrens zu bezweifeln. Auch die von *Tschernogubow* vorgeschlagene Modifikation, neben dem im Menschenblut enthaltenen Komplement Menschenblutkörperchen statt des Hammelblutes zu benutzen, ergibt keine sichere Methodik, denn die Komplemente des Menschenserums sind unsicher in der Wirksamkeit auf Menschenblut, auch wenn man einen für Menschenblutkörperchen wirksamen Kaninchen-Ambozeptor benutzt.

Die Versuche, die meist darauf hinauslaufen, die Reaktion nicht in quantitativer Weise durch geübte Biologen im Laboratorium ausführen zu lassen, sondern sie als eine Reaktion des Praktikers hinzustellen, der sie jederzeit auch ohne Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse der einzelnen Ingredientien ausführen könne, sind fehlgeschlagen und müssen als zu Irrtümern führend abgelehnt werden.

Besonders muß vor allen Modifikationen gewarnt werden, die mit sehr kleinen Mengen arbeiten, den sogenannten „Mikroreaktionen“, zu denen z. B. die *Weidanz*sche Modifikation gehört. Die Gefahr der Erhöhung der Versuchsfehler ist hier sehr groß. Bei der *v. Dungern*schen Modifikation fehlt jede Kontrolle, namentlich über die Selbsthemmung des Serums und die Dosierung von Serum und Komplement. Es ist bei ihr auch nicht möglich, quantitativ oder überhaupt genau zu arbeiten, zumal sich der Gehalt des alten getrockneten Komplementes an wirksamen Stoffen nicht feststellen läßt.

Die *Wassermann*sche Reaktion soll nur von serologisch geschulten Untersuchern ausgeführt werden und wird um so zuverlässiger, je besser eingerichtete und mit allen Hilfsmitteln ausgestattete Zentralinstitute, in denen täglich viele Untersuchungen ausgeführt werden, für die Untersuchungen zur Verfügung stehen. In solchen Zentralinstituten ist es auch möglich, die Serumproben neben der *Wassermann*schen Reaktion noch mit den neuen Flockungsmethoden zu untersuchen und einzelne Serumproben, bei denen die erste Untersuchung nicht ganz eindeutige Resultate ergab, einer genauen quantitativen Auswertung mit fallenden Dosen des Serums, der Antigene oder des Komplementes *(Boas, Kolle, Kaup)* zu unterwerfen. Auch solche feineren Methoden, wie sie z. B. von *Boas* für die zahlenmäßige Feststellung der Blutkörperchenlösung mittelst einer Hämoglobinskala (Feststellung der sogenannten Hämolysezahl mit Hilfe einer Vergleichsskala) angegeben sind, können hier angewendet werden.

Die *Kaup*sche Modifikation fordert eine genaue Austitrierung des Komplements einerseits ohne Zusatz, andrerseits aber auch nach Zugabe von Normalserum allein, von Extrakt allein und von Normalserum und Extrakt zusammen. Beim Hauptversuch wird jedes Serum mit der 1-, 1½-, 2-, 3- und 4-fach lösenden Mindestmenge des Komplements, die mit dem betreffenden Extrakt und einem Normalserum ermittelt wurde, angesetzt; als Ambozeptordosis dient die vierfache Menge. Durch entsprechende Extrakt-, Serum- und Extrakt-Nornalserum-Kontrollen sucht *Kaup* die störenden Extrakt- und Serumeigenschaften möglichst auszuschalten und die Empfindlichkeit der Reaktion zu steigern.

Wesen der Reaktion.

Es ist notwendig, mit einigen Worten auf die Versuche einzugehen, die angestellt sind, um das **Wesen der *Wassermann*schen Reaktion** zu erklären. Sehr wertvoll waren in dieser Richtung die mit Lezithin und ähnlichen reinen Lipoiden als Ersatzmitteln der Leberextrakte von *H. Sachs, Rondoni, Altmann* u. a. vorgenommenen Versuche. Daß es sich bei der Reaktion im wesentlichen um eine Lipoidreaktion handeln könnte, wurde auf Grund der Ausflockung von Lezithin und oleinsaurem Natrium durch Serum von Syphilitikern nach *Porges* und *Meier* wahrscheinlich gemacht. Wenngleich nun vieles dafür spricht, daß die

Syphilisreaktion als eine kolloidale Fällungsreaktion zwischen gewissen hydrophilen Kolloiden und denjenigen den Globulinen zuzurechnenden Eiweißkörpern anzusehen ist, die im Luesserum infolge geringerer Stabilität eine größere Fällungszone hervorrufen *(Bruck)*, so läßt sich doch durch diese physikalisch-chemische Annahme der Mechanismus der Reaktion nicht völlig erklären.

Man hat anzunehmen versucht, daß bei der *Wassermann*schen Reaktion zwei verschiedene Vorgänge in Erscheinung treten, eine nichtspezifische Lipoidreaktion und eine spezifische, auf einer Bindung von echten Luesantikörpern mit den Luesantigenen beruhende Komplementbindung. Ob aber eine spezifische Komplementbindung in letzterem Sinne beteiligt ist, darüber kann man nur Vermutungen hegen. Ein Beweis fehlt, seit man eben ohne spirochätenhaltiges Material zu vollwertigen Extrakten gelangt ist. Was die von *Weil* und *Braun* aufgestellte Hypothese anlangt, daß es sich um eine durch weitgehenden Gewebszerfall veranlaßte Autoimmunisierung handle, so fehlt bezüglich der Extrakte noch der Nachweis, daß sich mit ihnen Antikörper erzeugen lassen *(Kolle, Schatiloff* und *Isabolinski)*, die als spezifische Komponenten der Komplementverankerung in Tätigkeit treten.

Nach den Versuchen von *F. Bruck* und *Stern* ist es wahrscheinlich, daß die reagierenden Stoffe des Syphilitikerserums (sogenannte Reaktionskörper) direkt aus den Organen durch Zellzerfall frei werden und ins Blut übertreten. Es gelang den Autoren, durch Digerieren mit normalen Organen negative Menschensera zu positiv reagierenden zu machen. In manchen Versuchen ist das auch *H. Sachs* durch Digerieren mit Seifen und *E. Nathan* durch Digerieren mit Bazillensuspensionen möglich gewesen. Bei der Bewertung derartiger Befunde ist allerdings eine gewisse Vorsicht der Beurteilung notwendig. Denn nach *Hirschfeld* und *Klinger* sowie *E. Nathan* können rein physikalische (globulinverändernde) Einflüsse zu einem Positivwerden negativer Sera führen, ein Vorgang, der allerdings, wie *Nathan* gezeigt hat, meist an die Aktivität des Serums gebunden ist. Einen weiteren, sehr beachtenswerten Beitrag, wie die Entstehung und Wirkung der Reaktionskörper vielleicht erklärt werden kann, hat *U. Friedemann* gegeben. Er nimmt an, daß sie bereits im normalen Serum vorhanden sind, hier aber in ihrer Funktion unterdrückt werden, dagegen im Luikerserum durch den Fortfall der physiologischen Hemmung in Tätigkeit treten können. Ausgehend von der Tatsache, daß die Reaktionskörper an die Globulinfraktionen des Serums gebunden sind, erzielte er auch bei normalen Seris einen positiven Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion, wenn er Globulin und Albumin in geeigneter Weise trennte und wieder mischte. Nach seinen Beobachtungen hält *Friedemann* es für wahrscheinlich, daß die charakteristische Reaktion des Luikerserums in letzter Linie auf einer veränderten Bildung oder Zusammensetzung der Eiweißbestandteile beruht.

Was den Vorgang des Komplementschwunds bei der *Wassermann*schen Reaktion anlangt, so besteht auch dann, wenn man die Beteiligung einer spezifischen Antigen-Antikörperbindung ausschließt, nach den neueren Anschauungen kein Grund, zwischen dem Komplementschwund bei der spezifischen Komplementbindung und bei der *Wassermann*schen Reaktion einen prinzipiellen Unterschied zu machen. Insbesondere ist von *H. Sachs* die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung

der Globulinveränderungen für die antikomplementären Wirkungen gelenkt und von gleichen Gesichtspunkten aus auch der Komplementschwund bei der *Wassermann*schen Reaktion als Komplementinaktivierung infolge einer Globulinveränderung bestimmten geeigneten Grades angesehen worden. Nach dieser Betrachtungsweise, die durch umfangreiche Untersuchungen gestützt ist und der auch die Anschauungen von *Friedemann, P. Schmidt, Hirschfeld* und *Klinger* u. a. entsprechen, ist die Vorbedingung für die Komplementinaktivierung in vielen Fällen eine Globulinveränderung im Sinne einer begrenzten Vergröberung der Dispersität *(Sachs),* die dann zum Manifestwerden der antikomplementären Globulinwirkung *(Friedemann)* führt. Nach den Untersuchungen von *Sachs* und *Altmann* entspricht der Einfluß von Veränderungen der Reaktion des Mediums und der Temperatur dieser Auffassung. Die positive *Wassermann*sche Reaktion wäre danach als ein Analogon zu der von *Sachs* und *Teruuchi* beschriebenen Komplementinaktivierung im salzarmen Medium zu betrachten. Die Ursache der Globulinveränderung wäre im Falle der *Wassermann*schen Reaktion das Zusammenwirken der Extraktlipoide mit der für Syphilis charakteristischen Serumkomponente. Die letztere braucht aber keine besondere Substanz zu sein, sie kann mit den Globulinen in engem Zusammenhang stehen (Lipoid-Eiweißverbindungen nach *Friedemann* und *Rosenblatt),* und der Komplex kann durch die syphilitische Erkrankung (Veränderungen der Lipoidzusammensetzung) gegenüber der Norm so alteriert sein, daß ein physikalisch-chemisches Zusammenwirken mit den Extraktlipoiden zustande kommt, das nach *Sachs* zu der geeigneten Globulinveränderung führt.

Ausflockungsreaktionen.

In neuerer Zeit sind Bestrebungen von Erfolg begleitet gewesen, die Serumdiagnostik der Syphilis mittelst Ausflockung zu führen. Während frühere Versuche in dieser Richtung (*Porges* und *Meier, Porges, Neubauer, Elias* und *Salomon, Hermann* und *Perutz, Jacobsthal, Bruck* und *Hidaka, Klausner, Bruck* u. a.), durch Verwendung chemisch definierter Substanzen, wie Lezithin, Cholesterin oder glycocolsauren Natriums, oder durch Globulinfällung mittelst destillierten Wassers *(Klausner),* Salpetersäure, Milchsäure oder Alkohol *(Bruck)* eine für Syphilis charakteristische Fällungsreaktion aufzufinden, nicht den gewünschten praktischen Erfolg gezeitigt haben, hat sich gezeigt, daß es doch möglich ist, die Bedingungen so zu gestalten, daß Organextrakte mit Syphilitikerserum hinreichend empfindlich und, wie es scheint, charakteristisch im Sinne einer Ausflockung zusammenwirken. Es kommt dabei darauf an, daß die direkte Fällbarkeit der Serumglobuline, die nicht allein bei Syphilis erhöht ist, praktisch ausgeschaltet wird und trotzdem eine Fällung durch das Zusammenwirken von Extraktbestandteilen und den für Syphilis charakteristischen Serumstoffen zustande kommt. *Meinicke* sowie *Sachs* und *Georgi* haben das Verdienst, mittelst vielfach veränderter Versuchsbedingungen (Gewinnung und Verdünnung der Extrakte, Temperatureinflüsse auf den Ablauf der Reaktion usw.) nicht nur praktisch brauchbare Methoden, die zur Ergänzung der *Wassermann*schen Reaktion dienen können, geschaffen, sondern auch für die theoretische Auffassung der Serumdiagnostik der Syphilis und der dieser zugrunde liegenden, für Syphilis charakteristischen Serumveränderungen neue Gesichtspunkte geliefert zu haben. Schon früher

hatten *Gay*, *Moreschi*, *L. Michaelis*, *Liefmann*, *Jacobsthal*, *Bruck* und *Hidaka* und andere nachgewiesen, daß die *Wassermann*sche Reaktion ihrem Wesen nach auf den meist subvisibel bleibenden Fällungen in der Mischung Syphilisserum + Organextrakt beruht. *Jacobsthal* gelang es, in diesen Gemischen mittelst des Ultramikroskops eine eigenartige Schollenbildung festzustellen. *Bruck* und *Hidaka* konnten diese feinsten Ausflockungen durch elektrisches Zentrifugieren auch makroskopisch zur Darstellung bringen.

Für die *Meinicke*sche Reaktion (sogenannte Lipoidbindungsreaktion) sind von *Meinicke* drei verschiedene Verfahren ausgearbeitet worden, von denen für die Praxis an erster Stelle das als „einzeitige" Methode oder dritte Modifikation (D. M.) bezeichnete in Frage kommt. Das älteste, die „Wassermethode" verläuft ganz im salzfreien Medium, ist aber aufgegeben. Dagegen wird die sogenannte „Kochsalzmethode" noch angewandt, die auch theoretisch interessant ist. Ihre Technik ist zweizeitig. Es werden zunächst durch Verwendung geeigneter Extrakte und deren Verdünnung in destilliertem Wasser sämtliche Sera ausgeflockt und nachher durch Zugabe von Kochsalzlösung geeigneter Konzentration die Flocken nichtsyphilitischer Sera elektiv wieder aufgelöst. Die Verdünnung der Extrakte mit destilliertem Wasser muß sehr langsam erfolgen, in der Regel so, daß die Extraktverdünnung etwa 28 Minuten in Anspruch nimmt. Das Patientenserum wird nur $^1/_4$ Stunde bei 55° inaktiviert. Die Ausführung geschieht derart, daß je 0·2 *ccm* des inaktivierten Serums mit 0·8 bzw. 1 *ccm* des 8fach verdünnten Extraktes gemischt werden. Die Mischungen bleiben 20—24 Stunden im Brutschrank stehen, wonach die überwiegende Mehrzahl der Sera mehr oder weniger starke Ausflockung zeigen muß. Nunmehr erfolgt Zusatz von je 1 *ccm* einer austitrierten Kochsalzlösung. Die Titration wird in der Weise vorgenommen, daß zu mehreren bereits bekannten positiven und negativen Seris, die in gleicher Weise mit Extrakt vorbehandelt sind, Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration (zwischen 1·4 und 2·4%) zugefügt werden. Für den Hauptversuch wählt man dann diejenige Kochsalzlösung, die bei den negativen Seris des Vorversuchs die Flocken innerhalb einer Stunde gerade noch vollständig gelöst hat (meist 1·6 proz. Kochsalzlösung). Nach 1 stündiger weiterer Einwirkung bei 37° liest man die Ausflockung, etwa ebenso wie bei der im folgenden besprochenen *Sachs-Georgi*schen Reaktion, ab. Lumbalflüssigkeiten eignen sich vorläufig nicht für diese Untersuchung.

Wegen ihrer Kompliziertheit hat diese sog. zweizeitige Methode von *Meinicke* weniger Anhänger gefunden als die sog. dritte Modifikation (D. M. der *Meinicke*-Reaktion), die einzeitig ist. Bei dieser Methode mischt man 0·8 *ccm* der vorher eingestellten Extraktverdünnung mit 0·2 *ccm* der $^1/_4$ Stunde lang bei 55° inaktivierten Sera; die Röhrchen werden 24 Stunden lang in den Brutschrank bei 37° gestellt. Die luischen Sera zeigen dann, wie mit bloßem Auge oder mit Hilfe einer Lupe festgestellt werden kann, mehr oder weniger starke Ausflockung, während diese bei den negativen Seris fehlt. Diese D. M. der *Meinicke*-Flockungsreaktion ist im Anschluß an die Arbeiten von *Sachs* und *Georgi* von *Meinicke* ausgearbeitet worden und stellt neben der *Sachs-Georgi*schen die wichtigste Ergänzungs- bzw. Ersatzmethode der *Wassermann*schen Reaktion dar. Die bei der D. M. entstehenden Flocken

sind wegen der relativ bedeutenden Menge des zugesetzten Serums groß und leicht sichtbar. Ein Vorteil der D. M. ist ferner die Benutzung von nicht cholesterinierten Extrakten.

Die Ausflockungsreaktion von *Sachs* und *Georgi* ist ebenso einfach und einzeitig wie die D. M. der *Meinicke*-Reaktion. Wesentlich für sie ist die Verwendung in geeigneter Weise cholesterinierter Organextrakte und deren Verdünnungart. Die Ausführung gestaltet sich beim Vorhandensein geeigneter Organextrakte folgendermaßen: Der Extrakt wird so verdünnt, daß zunächst gleiche Teile Extrakt und physiologischer Kochsalzlösung rasch gemischt werden. Nach leichtem Schwenken dieser Mischung werden weitere fünf Teile physiologischer Kochsalzlösung rasch zugegeben. 0·5 *ccm* der derart bereiteten 6fachen Extraktverdünnung wird mit 1 *ccm* 10facher Verdünnung des zuvor durch $^1/_2$stündiges Erhitzen auf 55° inaktivierten Patientenserums gemischt. Zur Kontrolle werden 1 *ccm* der 10fachen Serumverdünnung mit 0·5 *ccm* 6fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Alkohols (Serumkontrolle) und 0·5 *ccm* der Extraktverdünnung mit 1 *ccm* 0·85 proz. Kochsalzlösung (Extraktkontrolle) gemischt. Die Gemische bleiben 24 Stunden im Brutschrank bei 37° stehen. Das Ergebnis wird sodann bei schwacher Vergrößerung im *Kuhn-Woithe*schen Agglutinoskop abgelesen. Bei positiver Reaktion zeigen sich helle Körnchen auf dunklem Grunde, ähnlich wie bei der Bakterienagglutination. Die Methode scheint an Empfindlichkeit der *Wassermann*schen Reaktion nicht nachzustehen und sie insofern zu ergänzen, als manche syphilitische Sera nur mittels Ausflockung, manche hingegen nur mittels *Wassermann*scher Reaktion reagieren. Die *Sachs-Georgi*sche Reaktion eignet sich auch zur Untersuchung von Lumbalflüssigkeiten, erreicht aber hierbei bisher nicht die Empfindlichkeit der *Wassermann*schen Reaktion.

Dold hat darauf aufmerksam gemacht, daß der makroskopisch oder mikroskopisch wahrnehmbaren Flockung sowohl bei der *Sachs-Georgi*schen Methode wie der D. M. von *Meinicke* ein Stadium vorausgeht, in dem sich eine positive Reaktion durch eine mit bloßem Auge wahrnehmbare Trübung kenntlich macht. Dieses auf Vergrößerung der kolloidalen Teile der Gemische beruhende Phänomen wird von ihm nach 2—4stündigem Aufenthalt der Proben im Brutschrank bei 37° C abgelesen und als „Trübungsreaktion" bezeichnet. Die Ablesung erfolgt, indem man die Röhrchen gegen das Fenster hält. Ist Trübung vorhanden, also die Reaktion positiv, so ist das Fensterkreuz nicht oder nicht scharf zu erkennen: ist das Serum negativ, so ist das Fensterkreuz scharf abgezeichnet. Kontrollen bieten die nicht mit Extrakten versetzten Röhrchen desselben Serums. Es handelt sich bei der sog. *Dold*schen Trübungsreaktion nicht um ein neues Prinzip, sondern um eine zur Orientierung und Sicherstellung der Flockungsreaktionen nach *Meinicke* und *Sachs-Georgi* dienende Frühablesung dieser Reaktionen. Ihre Ausführung und Beurteilung erfordert besondere Vorsicht und ist nur bei völlig klaren Serumproben statthaft.

Durch die Flockungsreaktionen und die von *Hirschfeld* und *Klinger* angegebene Gerinnungstheorie, über die noch kurz das prinzipiell Wichtige mitgeteilt werden soll, ist die Erörterung und experimentelle Bearbeitung der Frage nach dem Wesen der *Wassermann*schen Reaktion aufs neue in Fluß gekommen. Nach der Annahme dieser Autoren bestehen anta-

gonistische Wechselbeziehungen zwischen den Albuminen und Globulinen des Serums, die zur Bildung des Thrombins führen, des Fermentes, das die Blutgerinnung durch Fällung der fibrinogenen Substanz bewirkt. Da nun das Thrombin aus Serozym (Thrombogen) und Zytozym (Thrombokinase), das lipoidartig ist, bei Gegenwart von Ca-Ionen entsteht und der alkoholische Organextrakt das Zytozym ersetzen kann, kamen *Klinger* und *Hirschfeld* durch diese Erwägungen auf den Gedanken, die Wirkung positiver und negativer Sera auf die Zytozymwirkung der alkoholischen Extrakte zu prüfen. Bei der Gerinnungsreaktion dieser Autoren tritt durch Zusatz von normalem Serum die Gerinnung einer Mischung von Zytozym + Fibrinogen ein, während sie bei Verwendung syphilitischen Serums ausbleibt. Als fibrinogene Substanz dient Oxalatplasma eines Tieres.

Die *Hirschfeld-Klinger*sche Reaktion hat unter anderem wegen ihrer Kompliziertheit keine praktische Bedeutung gewonnen, aber sie spricht, wie die Flockungsreaktionen, für die große Bedeutung physikalischer oder physikalisch-chemischer Phänomene bei der *Wassermann*schen Reaktion. Auch die Konglutinationsprobe *(Karvonen)* und die Meiostagminreaktion von *Ascoli* und *Izar* sowie die verschiedenen zur serologischen Luesdiagnose im Liquor cerebrospinalis angegebenen Kolloidfällungsmethoden von *Lange* (Goldsolreaktion), *Emanuel* (Mastixreaktion), *Kirchberg* (Berlinerblaureaktion) haben mit den eben erwähnten Flockungsreaktionen das gemeinsame, daß physikalische Veränderungen, wie z. B. die Oberflächenspannung, die Oberflächenlöslichkeit, der Adsorptionskoeffizient u. v. m., eine Rolle spielen.

Aber bei allen Erklärungsversuchen, die bei der Komplementbindung bzw. beim Inaktivieren das Primäre in physikalischen Vorgängen sehen, muß man sich doch darüber klar sein, daß die letzte Ursache all dieser physikalischen Phänomene, die zur Komplementinaktivierung oder Adsorption infolge Entstehung mehr oder weniger grober disperser Komplexe (aus Extraktlipoiden und Serumglobulinen) oder Verminderung der Dispersität der Serumteilchen führen, vielleicht doch eine chemische ist. Die interessante Hypothese von *Hirschfeld* und *Klinger* über die Ursachen des Dispersitätsgrades der Teilchen kolloider Lösungen zieht auch chemische Körper (Eiweißabbauprodukte, z. B. Polypeptide und Alkali sowie Natriumbikarbonatverbindungen von Aminosäuren, die an der Teilchenoberfläche adsorbiert sind), als „Löslichkeitsvermittler" zur Erklärung der Ausflockung heran. Sie wirken dadurch dispersitätsverringernd, daß sie um jedes wasserunlösliche kleinste Globulinteilchen Wassermoleküle ansammeln und so die Dispersitätsvergrößerung (mikroskopische und dann makroskopische Ausflockung) verhindern. Damit stimmt überein, daß Zusatz von Säure, welche die Entstehung freier, sehr wasserlöslicher Aminosäuren bewirkt, die Ausflockung begünstigt. Die Verklebung verhindernden Aminosäuren werden an der Oberfläche der Teilchen abgestoßen, d. h. sie gehen vermehrt in Lösung. Alkalien verhindern dadurch die Ausflockung der Globuline, daß sie durch Förderung der hydrolytischen Aufspaltungen der Eiweißkörper mehr „Löslichkeitsvermittler" schaffen. Damit steht auch im Einklang, daß die Inaktivierung der Sera bei 55° C, bei der hydrolytische Abbauvorgänge der Eiweißkörper und Vermehrung der Alkalität des Serums erfolgen, zur Stabilisierung der Globuline führt.

Alle physikalisch-chemischen Erklärungsversuche der *Wassermann*schen Reaktion haben aber bezüglich eines Punktes noch keine befriedigende Erklärung gegeben, nämlich der Tatsache, daß, abgesehen von einigen wenigen anderen Krankheiten, die *Wassermann*sche Reaktion nur bei der Syphilis positiv ist. Es deutet das immer wieder darauf hin, daß, ähnlich wie bei den Antikörper-Antigenreaktionen, doch vielleicht als das Primäre der physikalischen und physikalisch-chemischen Vorgänge, die unzweifelhaft bei der *Wassermann*schen Reaktion eine dominante Rolle spielen, chemische Affinitäten im Sinne der Antikörper-Antigenreaktionen angenommen werden müssen. Da nun ein Antikörper (Ambozeptor) gegen Spirochäten ausgeschlossen ist, hat *v. Wassermann*, wie bereits früher *Weil* und *Braun*, einen Lipoidantikörper angenommen und durch Versuche nachzuweisen gesucht. Um die immun-biologische Natur seiner Reaktion, die jetzt nicht eine Spirochätenantigen-Spirochätenantikörper-Reaktion, sondern eine Reaktion zwischen Organextrakt bzw. Lipoid und Lipoid-Antikörper sein soll, zu beweisen, führt er gewisse theoretische Vorstellungen und Versuche ins Feld. Die Antigennatur der Organextraktlipoide folgert *v. Wassermann* daraus, daß die Doppelverbindung Organlipoid und Lipoidantikörper — sog. *Wassermann*-Aggregat — bis zu einer gewissen Zeit reversibel bzw. in seine Teile zerlegbar sei, wie bei einer echten Antigen-Antikörperreaktion. Die Organlipoide sollen auch infolge Affinität zu Zellgruppen des Organismus zur Antikörpererzeugung führen. Im syphilitisch infizierten Organismus werden Lipoide in größerer Menge durch die Spirochäteninfektion und den durch sie bedingten Zellzerfall frei und können so antigen wirken.

Diese Theorie *v. Wassermanns* hat in verschiedenen Punkten Widerlegung bzw. Einwände erfahren. Die Reversibilität bzw. Trennung des „*Wassermann*-Aggregates“ beweist nicht die Antigen-Antikörpernatur desselben. Auch das *Lange*sche Aggregat — Eiweiß-Goldpräzipitat, gewonnen mit Goldhydrosol — ist in Eiweiß und Goldazidose trennbar, obwohl sicher kein Antikörper vorliegt. Die positive Reaktion des Serums normaler, d. h. nichtsyphilitischer Kaninchen spricht gegen die Antikörpernatur der Serumstoffe.

Die Mehrzahl der Forscher auf diesem Gebiete hat sich zur Erklärung der *Wassermann*-Reaktion auf den Boden physikalisch-chemischer Theorien gestellt. Wenngleich viele der so erzielten Anschauungen und Auffassungen hypothetischen Charakter tragen und manche Versuchsergebnisse noch kontrovers sind, so sind die verschiedenen physikalisch-chemischen Theorien und Hypothesen doch vielfach einleuchtend und bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse befriedigender als die immunbiologischen. Auf den Versuchen von *Landsteiner* und *Müller*, *Friedemann, P. Schmidt* basiert die „Globulintheorie“. Die aus jedem Menschenserum mit CO_2 ausfällbare Globulinfraktion hat komplementbindende Eigenschaften, wie *Landsteiner* und *Müller* fanden. *Friedemann* sieht, nachdem er die Aufhebung dieser Globulinkomplementbindung durch Albumine nachgewiesen hatte, in der Störung des Albumin-Globulin-Gleichgewichtes des Normalserums die Ursache für die Komplementbindung. *P. Schmidt* und *Herzfeld* und *Klinger* brachten durch Versuche weitere Anhaltspunkte zur Erklärung dieser Labilität der Euglobuline. Sie hängt nach den Filterversuchen von *P. Schmidt* mit

der Teilchengröße derselben, diese wieder nach *Herzfeld* und *Klinger* mit dem schon geschilderten Verhalten der Löslichkeitsvermittler zusammen. *Meinicke* ist auf Grund der beim Studium seiner Flockungsmethoden gemachten Beobachtungen zu dem Schlusse gekommen, „daß in der positiven Lipoidbindungsreaktion die Serumglobuline mit den Extraktlipoiden unter Abwanderung von Kochsalzionen eine feste Verbindung eingehen und demgemäß Flocken bilden, die sich im Gegensatz zum negativen Versuch durch Kochsalz nicht wieder in ihre beiden Komponenten zerlegen lassen".

Nicht ganz in Übereinstimmung mit diesen Anschauungen stehen die von *Paul* und *Epstein, Niederhoff* und *Scheer* durch chemische Untersuchung der Flocken erhaltenen Ergebnisse. Die Flocken bestehen zum weitaus größten Teil aus Lipoidsubstanzen. Es kann sich also viel eher um eine Ausflockung der Extrakte als um eine solche der Serumglobuline handeln. Die Ursache der Ausflockung liegt offenbar in den Unterschieden der elektrischen Ladung der Eiweißphase der Luessera und der Normalsera. Der Bedeutung der elektrischen Ladung und ihres Einflusses auf die Oberflächenspannung und Dispersität der Eiweißteilchen und Lipoide tragen auch *Baumgärtel* und *P. Schmidt* Rechnung, wenn sie das Zusammenwirken dieser Reaktionskörper als eine „elektrochemische Kolloidreaktion" bezeichnen. Namentlich *Baumgärtel* hat durch Versuche bei verschiedenen Temperaturen und Zusammenfassung vieler einzelner Beobachtungen über Flockungsvorgänge die elektrochemische Hypothese über das Zusammenwirken von Serumglobulinlipoid und Extraktlipoid zu beweisen versucht. *Baumgärtel* sagt: Die kolloidal-disperse Globulinlipoidphase des Luikerserums adsorbiert die Na-Ionen der als Verdünnungsmedium benutzten Kochsalzlösung und erhält dadurch eine elektropositive Ladung, welche sich mit der elektronegativen Ladung der Extraktlipoide neutralisiert. Dieser elektrochemische Neutralisationsvorgang hat das Auftreten einer Flockenbildung zur Folge. Da die gebildeten elektroamphoteren Flöckchen sich vollkommen in Alkohol bzw. Äther auflösen, scheint die weitere Annahme berechtigt, daß es sich dabei um ausgeflockte Lipoide handelt und daß die Luesglobuline bei jenem Entladungsvorgang lediglich die Rolle eines Elektrizitätsüberträgers spielen, d. h. daß die gemeinsame Flockung der Extrakt- und Serumlipoide durch die an die Globulinlipoidphase des Serums adsorbierten elektropositiven Na-Ionen hervorgerufen wird.

Mit dieser Ansicht ließe sich die neueste Feststellung von *Otto* in Einklang bringen, wonach das „*Wassermann*-Aggregat", wie Anaphylaxieversuche zeigen, tatsächlich kleinste Serumbeimengungen enthält, während die künstlich z. B. durch Säure in negativen Seris erzeugten Flocken keine anaphylaktischen Anfälle auslösen.

Wenn man das große Versuchs- und Tatsachenmaterial, von dem hier das Wichtigste wiedergegeben ist, überblickt, so ergeben sich eine große Reihe feststehender Ergebnisse. Die zu ihrer Erklärung herangezogenen Hypothesen und Theorien sind, so gegensätzlich sie vielfach zu sein scheinen, doch nach vielen Richtungen übereinstimmend. Die Lücken, die sie bieten, werden aber kaum eher auszufüllen sein, als nicht durch die Eiweißchemie und die Chemie überhaupt die rein chemischen Fragen über das Eiweißmolekül weiter geklärt sind. Es

hat deshalb auch keinen Zweck, immer neue Hypothesen aufzustellen. Die hier mitgeteilten Tatsachen genügen, um zu zeigen, daß die *Wassermann*-Reaktion wie die Flockungsreaktionen sehr empfindliche, mit labilen Körpern arbeitende Reaktionen sind und physikalischen wie chemischen und physikalisch-chemischen Einflüssen bzw. Kräften unterliegen, die wir zum Teil noch nicht in ihrer Wechselwirkung präzisieren können. Es gilt für sie, wie für fast alle biologischen Probleme, das Wort „Ins Innere der Natur dringt kein erschaffener Geist", selbst wenn die weitere Atom- und Molekularchemie uns noch ungeahnte Fortschritte bringt.

Diagnostische Bedeutung der Serumreaktion.

Überblicken wir die praktischen Ergebnisse der Serumdiagnostik, so läßt sich zusammenfassend sagen: Die *Wassermann*sche Reaktion ist zwar im biologischen Sinne nicht so streng spezifisch für Syphilitiker, wie die bei der Vereinigung von Antigenen und Antikörpern (z. B. von Bakterien mit dem homologen Immunserum) erfolgende spezifische Komplementverankerung, aber sie ist für Syphilitiker charakteristisch. Die Statistiken, die in der Literatur vorliegen und sich etwa auf 7000—8000 Kontrollfälle beziehen, haben ergeben, daß die Sera von Menschen, die eine nicht auf Syphilis verdächtige Anamnese haben, nur außerordentlich selten (in etwa 0·5% der Fälle) positive Reaktion geben. Für einen Teil dieser positiv reagierenden Fälle kann man annehmen, daß doch eine Syphilisinfektion stattgefunden hatte, aber übersehen wurde. Es ist auch zu berücksichtigen, daß vielfach wohl die Methodik nicht ganz einwandfrei war oder einmal im Stich ließ und daß, wie bei allen biologischen Untersuchungen, gelegentlich einmal Fehler vorkamen, die bei mehrfachen Untersuchungen noch hätten ausgeschaltet werden können. Mit der Verbesserung der Methodik, insbesondere mit der Auswahl genau eingestellter und stark wirksamer, hinreichend geprüfter Extrakte ist die Zahl der positiv reagierenden Sera von Menschen, bei denen sicher keine Syphilis vorliegt, verschwindend klein geworden und dürfte nicht höher als auf 1‰ zu veranschlagen sein. Für die Praxis bleibt diese Zahl ohne jede Bedeutung. Manche Fehldiagnosen werden auch dadurch vermieden werden können, daß man in jedem Falle durch die Anamnese alle in der letzten Zeit etwa überstandenen Krankheiten feststellt. Es gibt nämlich einige nichtsyphilitische Infektionskrankheiten, bei denen die *Wassermann*sche Reaktion in einem gewissen Prozentsatz der Fälle positiv ist. Hierhin gehört zunächst die Lepra, speziell deren tuberöse Form. Es ist auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse vom Wesen der Reaktion nicht zu entscheiden, ob es sich hier um die gleiche Serumveränderung wie bei Syphilis handelt. Praktisch wichtiger ist das vorübergehende Auftreten der Reaktion bei Scharlach, das von *Much* und *Eichelberg* festgestellt wurde. Die Reaktion findet sich nur während der Dauer der Krankheit und in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz. Das Vorkommen positiver Reaktion bei Framboesie ist bei Berücksichtigung der klinischen und ätiologischen Beziehungen dieser Krankheit zur Syphilis leicht erklärlich. Die mit dem Serum von Malariakranken angestellten Versuche sind zum Teil positiv ausgefallen. Es bedarf aber noch weiterer Untersuchungen, ehe man hier ein abschließendes Urteil fällen darf. Immerhin sollte bei diagnostischen Erwägungen auf das Bestehen derartiger Infektionen Rücksicht ge-

nommen werden. Es sei noch erwähnt, daß sich im Serum von Schwerkranken, die sicher nicht syphilitisch waren, kurz vor dem Tode unter Umständen agonale Veränderungen einstellen, die ebenso wie bisweilen die Sera von Leichen eine positive *Wassermann*sche Reaktion vortäuschen. Leichenserum und Serum von Schwerkranken ist zur Untersuchung also nicht brauchbar.

Das Vorkommen positiver Reaktion bei Lungentuberkulose, bei kruppöser Pneumonie und sonstigen Infektionskrankheiten wird im allgemeinen verneint werden können, falls bei den Untersuchungen richtig eingestellte Extrakte benutzt werden. Man muß ferner in Rechnung ziehen, daß positiv reagierende Tuberkulöse oder Pneumoniker möglicherweise eine latente Syphilis aufweisen. Durch alle diese bei anderen Krankheiten gelegentlich oder vorübergehend vorkommenden positiven Ergebnisse wird die praktische Bedeutung der Reaktion in keiner Weise verringert. In zweifelhaften Fällen muß die Reaktion gegebenenfalls wiederholt werden.

Die Flockungsreaktionen nach *Meinicke* und *Sachs-Georgi* geben bei Benutzung geeigneter Extrakte Resultate, die eine weitgehende Übereinstimmung mit der *Wassermann*schen Reaktion aufweisen. Sie sind in der Hand des Geübten wohl imstande, in der Praxis zur Ergänzung dieser Reaktion in diagnostischer Hinsicht und bei sicherer Lues zur Kontrolle der therapeutischen Effekte herangezogen zu werden.

Klinische Bedeutung der Reaktion.

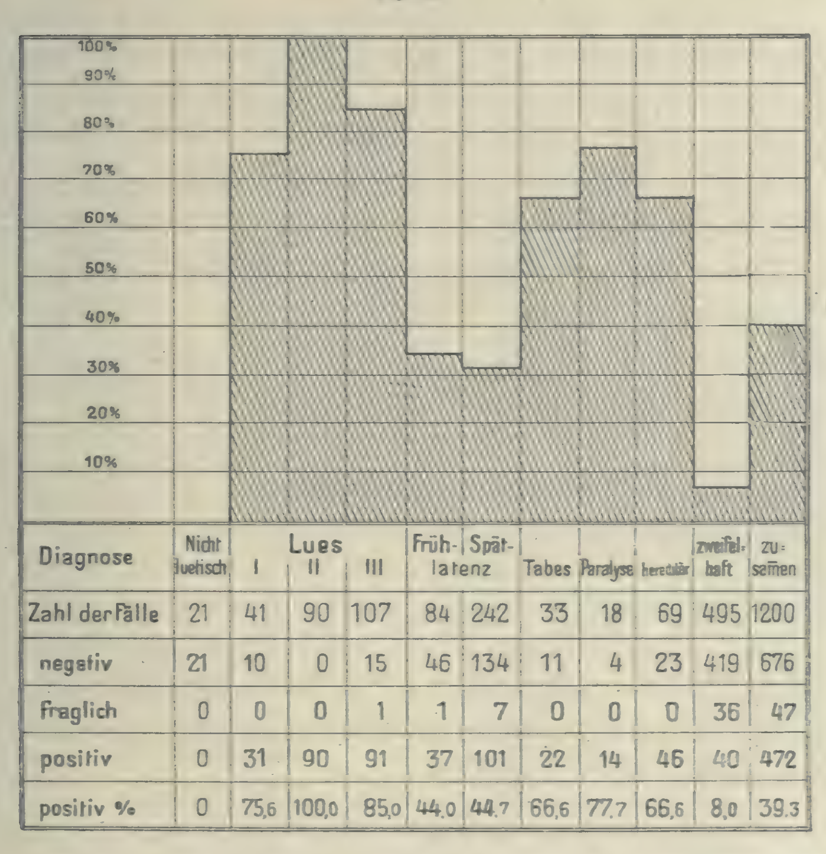
Über den **Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion in den einzelnen Stadien der Syphilis** gibt die in Fig. 115 wiedergegebene Tabelle Auskunft. Sie ist auf Grund von mehr als 2500 im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten ausgeführten Untersuchungen zusammengestellt und stimmt mit geringen Abweichungen mit den von anderen zuverlässigen Untersuchungsstellen veröffentlichten großen statistischen Ergebnissen überein, wie sie in den Arbeiten von *Citron, Boas, Plaut*, *Sonntag* u. a. enthalten sind.

Für das Primärstadium wird der Prozentsatz der positiven Reaktionen von den einzelnen Autoren sehr verschieden angegeben. Der Grund für die zwischen 40 und 100% liegenden Differenzen ist vor allem in der Zeit zu suchen. Die Reaktion stellt sich im allgemeinen in der 6. Woche nach der Infektion ein, es kommen aber auch Fälle vor, in denen sie schon am Ende der 2. Woche positiv ist. Aber selbst mehrmalige negative Reaktionen beweisen während des Primärstadiums nicht, daß es sich nicht um Syphilis handelt. Die positive Reaktion ist aber ein sehr wertvolles Unterstützungsmittel für die Diagnose, wenn sie auch, worauf *Jadassohn* schon vor Jahren hingewiesen hat, gegen den Spirochätennachweis in diesem Stadium der Krankheit zurücktritt.

Im Sekundärstadium der Syphilis schwanken die Ergebnisse zwischen 70 und 100%. Wenn verschiedene Extrakte benutzt werden und die Untersuchung mehrmals wiederholt wird, ist in fast jedem Falle von manifester, nicht spezifisch behandelter Sekundärlues, sei es während des 1. oder 2. Ausbruches, die Reaktion positiv. Es liegen hierüber in der Literatur Berichte vor, die sich auf Tausende von Fällen stützen. Nur die maligne Lues scheint eine Ausnahme zu machen, da hier, wahrscheinlich infolge mangelhafter Reaktionsfähigkeit des Körpers, Antikörper und komplementverankernde Stoffe nicht gebildet werden. Während bei Verdacht auf sekundäre Syphilis, wenn keine spezifische Behandlung erfolgt war, durch den negativen Ausfall der Reaktion die Diagnose Lues äußerst unwahrscheinlich gemacht wird, läßt sich bei antiluisch behandelten Syphilitikern der Sekundärperiode durch die negative Reaktion Syphilis nicht ausschließen („Lues latens seronegativa“). Immerhin ist aber auch in letzterem Falle der Prozentsatz der negativen Reaktionen nur sehr gering. Wenn das klinische Bild typisch ist, ist der diagnostische Wert der Reaktion im Sekundärstadium nicht sehr groß. In allen Fällen aber, wo nur geringe

Zeichen von sekundärer Syphilis oder einzelne Erscheinungen (wie z. B. Kopfschmerzen, Periostitiden, fast abgelaufene Papeln, Haarschwund, Alopezie, Verdickungen der Mundschleimhaut usw.) vorhanden sind, wird sie wertvoll sein. Aber auch beim Fehlen irgendwelcher manifester Erscheinungen ist eine bei nochmaliger Untersuchung positive Reaktion („Lues occulta seropositiva") ein Beweis für das Bestehen einer Syphilis, und zwar meist eines okkulten aktiven Spirochätenherdes. Man entgeht dann, wenn man eine positive Reaktion feststellt, der Gefahr, die Diagnose Syphilis auf ein einzelnes Symptom hin abzugeben. Die *Wassermann*sche Reaktion ist bei Syphilis, die gar nicht therapeutisch beeinflußt ist, während des Sekundärstadiums fast immer sehr viel stärker als bei behandelten Syphilisfällen.

Fig. 115.



Diagnose	Nicht luetisch	Lues I	Lues II	Lues III	Früh-latenz	Spät-latenz	Tabes	Paralyse	hereditär	zweifelhaft	zusammen
Zahl der Fälle	21	41	90	107	84	242	33	18	69	495	1200
negativ	21	10	0	15	46	134	11	4	23	419	676
fraglich	0	0	0	1	1	7	0	0	0	36	47
positiv	0	31	90	91	37	101	22	14	46	40	472
positiv %	0	75,6	100,0	85,0	44,0	44,7	66,6	77,7	66,6	8,0	39,3

Für die tertiäre Periode ergibt sich ebenfalls, daß unbehandelte Tertiärsyphilitiker fast ausnahmslos eine stärkere Reaktion aufweisen, als die durch die Therapie während der früheren Periode der Krankheit beeinflußten Fälle, und daß die Reaktion bei völlig unbehandelten Fällen manifester tertiärer Lues ein konstantes Symptom der Krankheit darstellt. Sie kann in 100% der Fälle positiv sein.

Bei latenter bzw. okkulter Syphilis können Schlüsse nur aus einer positiven Reaktion gezogen werden. Eine solche findet sich während des 1. und 2. Latenzstadiums weit häufiger und ist stärker bei gar nicht oder ungenügend behandelten Fällen, als bei Patienten, die während der früheren Periode einer energischen antisyphilitischen Behandlung unterworfen waren. Die von verschiedenen Autoren während der Latenzstadien (nach primärer, sekundärer und tertiärer Erkrankung = 1., 2. und 3. Latenzstadium) erhaltenen Zahlen differerieren zwischen 30 und 80%. Diese Schwankungen beruhen zu einem Teil in der Auffassung des

Begriffes „Latenz“, dann aber auch in der verschiedenen Zeitdauer, die seit Beginn der Syphilis oder seit den letzten Symptomen verstrichen ist.

Ein prinzipiell wichtiger Punkt darf bei der Bewertung der Reaktion niemals außer acht gelassen werden. Der positive Ausfall ist, wie zuerst *A. Neisser* betont hat, nur ein Symptom dafür, daß der Betreffende ein Syphilitiker ist; er gibt aber keinen Aufschluß darüber, ob eine gerade bestehende Erkrankung, die auf Syphilis verdächtig ist, nun auch wirklich eine luische ist. Außerdem läßt sich niemals mit Hilfe der Serumdiagnostik allein feststellen, welches Organ erkrankt ist.

Es ist auch stets bei der klinischen Bewertung der Reaktion zu bedenken, daß eine positive *Wassermann*sche Reaktion gelegentlich auch durch andere Krankheiten bedingt wird. Deshalb kann da, wo gar keine sonstigen Anhaltspunkte für Lues bei einem Menschen vorliegen, ein Schluß aus der positiven Reaktion erst bei mehrfacher, einwandfreier Feststellung des Resultates gezogen werden.

Große Bedeutung hat die Reaktion für die Aufklärung der Ätiologie der Tabes und der Paralyse gehabt. Bei Paralyse wurde nach manchen Statistiken in 100% der Fälle ein positiver Ausfall festgestellt, und zwar nicht nur im Serum, sondern auch bei Benutzung der Zerebrospinalflüssigkeit; doch pflegt das Serum die Reaktion stärker zu geben, als die letztere. Es ist auf diese Weise eine biologische Bestätigung der Annahme erbracht worden, daß zwischen Syphilis und Paralyse ein ätiologischer Zusammenhang besteht, und es ist deshalb der Satz jetzt wohl ohne Einschränkung zulässig: „Ohne Syphilis keine Paralyse“. Bei paralyseverdächtigen Erkrankungen wird also eine negative Reaktion, namentlich wenn keine Behandlung vorangegangen ist, gegen die Diagnose der progressiven Paralyse zu verwerten sein. Die positive Reaktion der Zerebrospinalflüssigkeit ist ein weiterer Indikator dafür, daß der betreffende Kranke nicht nur Syphilitiker mit positiver Reaktion, sondern ein Syphilitiker mit einer Erkrankung des Zentralnervensystems, und zwar höchstwahrscheinlich, wenn die klinischen Erscheinungen dafür sprechen, luischer Natur ist. Es kommen in solchen Fällen vor allen Dingen Tabes und Gehirnsyphilis, bei der die Zerebrospinalflüssigkeit ebenfalls meist positiv reagiert, in Frage. Die Mehrzahl der Autoren stimmt darin überein, daß bei 90% der Paralysefälle die Reaktion der Zerebrospinalflüssigkeit positiv ist.

Die mit Hilfe der *Wassermann*schen Reaktion gefundenen Tatsachen über die Ätiologie der Paralyse und Tabes wurden bestätigt und erweitert durch die Spirochätenbefunde im Gehirn und Rückenmark der Leichen von Paralytikern.

Noguchi hat zuerst bei einer Anzahl von Syphilitikern die Spirochaeta pallida mittelst der Dunkelfeldbeleuchtung und in Schnitten im Gehirn nachgewiesen. *Levaditi, Marie* und *Bankowski,* ferner *Jahnel* haben diese Befunde bestätigt und erweitert. Namentlich *Jahnel* verdanken wir eingehende Studien über das Verhalten der Spirochäten und die Art ihres Vorkommens in den verschiedenen Abschnitten und Geweben des Gehirns. Er wandte sowohl die Dunkelfeldmethode wie die Schnittuntersuchung nach der Methode *Fontana-Tribondeau* an und untersuchte möglichst viele Stellen des Gehirns,

namentlich der Rindenschicht des Vorderhirns. Die Spirochäten finden sich bei der Paralyse nicht gleichmäßig im Hirn verteilt, sondern nesterweise. Mit dieser Tatsache hängt es vor allem zusammen, daß die Parasiten nicht bei jedem Falle von Paralyse aufzufinden sind. Man muß also, um die kleineren und größeren Spirochätennester, die nur mikroskopisch zu erkennen sind, nicht zu übersehen, möglichst viele Stückchen herausschneiden und mit Kochsalzlösung zu Brei verreiben; von dem Hirnbrei werden dann Dunkelfeld- und Giemsa-Präparate angefertigt. Die bei Paralyse gefundenen Spirochäten weisen alle Charakteristika der Spirochaeta pallida auf, wie sie in anderen Syphilisprodukten vorkommt (Taf. 68, *Fig. 3*).

Jahnel fand die Spirochäten am häufigsten bei den während eines paralytischen Anfalles verendeten Kranken, viel seltener bei interkurrent gestorbenen Paralytikern, und schloß daraus, daß die paralytischen Anfälle die Folgen einer akuten Exazerbation des Prozesses durch Aussaat und Vermehrung der Spirochäten im Gehirn sind. Am häufigsten wurden die Parasiten im Stirnlappen (Stirnpol), in den großen Stammganglien (Linsen- und Schweifkern) und im Kleinhirn gefunden, und zwar überall in der grauen Substanz. Wie schon erwähnt, ist nicht die gesamte im Verlaufe der Paralyse atrophierte bzw. pathologisch veränderte Hirnrinde gleichmäßig von Spirochäten durchsetzt, sondern sie enthält nur mehr oder weniger zahlreiche herdförmige Ansammlungen der Spirochaeta pallida. In diesen Herden werden die Spirochäten in bienenschwarmähnlichen Haufen und Knäueln, die *Jahnel* mit kleinen Kolonien vergleicht, und in mehr diffuser Verteilung innerhalb des Erkrankungsherdes gefunden. Mit Vorliebe siedeln sie sich, wie sich bei Schnittfärbungen erkennen läßt, in der Umgebung großer Ganglienzellen und an Gefäßen mit infiltrierter Wandung an, während die Neurogliaschicht der Rinde frei ist. Die Erkrankung und Atrophie großer Teile der grauen Hirnrinde erfolgt dann offenbar durch allmähliche Ausstreuung der Parasiten im Verlaufe der jahrelangen Erkrankung, wie sie in ähnlicher Weise auch bei Syphiliden der Haut und Schleimhaut vorkommt.

Die nunmehr gesicherte Tatsache, daß die progressive Paralyse durch eine Ansiedlung und Wucherung der Spirochäten im Nervengewebe des Gehirns hervorgerufen wird, wird durch die Forschungsergebnisse von *Nissl*, *Alzheimer*, *Gennerich*, *Binswanger*, *Nonne* u. a. ergänzt. Hiernach kann als ziemlich feststehend gelten, daß die sogenannten metaluischen Erkrankungen Paralyse und Tabes vorwiegend von einer spezifischen Erkrankung der Meningen ausgehen, die ihrerseits wieder mit den syphilitischen Prozessen an den Gefäßen zusammenhängt. Von den Meningen und ihren Gefäßen werden die Spirochäten in die Rindensubstanz verschleppt und führen hier zu den erwähnten chronischen Prozessen. Die von *Gennerich*, *Nonne* u. a. inaugurierte systematische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, aus dessen Verhalten sich Rückschlüsse auf die Erkrankungen der Meningen ziehen lassen, hat die Bedeutung der syphilitischen Meningealinfektion in ein neues Licht gerückt. Bei der Mehrzahl aller Syphilitiker, soweit sie nicht einer frühzeitigen erfolgreichen Abortivkur unterworfen werden, tritt neben der durch Lymphe und Blut vermittelten Allgemeininfektion des Körpers eine Infektion der Hirnhäute, vor allem der Pia mater

ein. Es ist wahrscheinlich, daß diese pathologischen Befunde des Liquor (positive *Wassermann*sche Reaktion, *Nonne*s Reaktion, Vermehrung der Leukozyten, *Goldsol*-Reaktion) in erster Linie mit der Meningealinfektion zusammenhängen. Es sprechen viele Tatsachen dafür, daß namentlich bei ungenügender Therapie diese Spirochäteninfektion der Hirnhäute und des Liquor oft den Hauptspirochätenherd im Körper des Syphilitikers nach Ablauf der Hauterscheinungen darstellt. Die chronische, durch Spirochäten bedingte Entzündung der Pia mater kann jahrelang, wie auch *Altmann* und *Dreyfus, Nonne, Ravault* u. a. nachwiesen, während der Sekundärperiode latent bleiben und klinisch okkult verlaufen.

Gennerich nimmt eine schwere funktionelle Schädigung der Pia mater, die den Liquor vom Nervengewebe trennen soll, durch die chronische Spirochäteninfektion als Hauptursache der metaluischen Erkrankungen des Nervensystems an. Durch diese funktionelle Schädigung der weichen Hirnhaut wird dem mit Spirochäten infizierten Liquor das Eindringen in das Gehirngewebe ermöglicht und zugleich eine Schädigung der Nervenzellen herbeigeführt, so daß die Abwehrreaktionen des Gehirns gegen die Spirochätenvermehrung ausbleiben. Die Spirochätenvermehrung und das Eindringen des Liquors führen dann zum Zugrundegehen des Nervengewebes.

Wenn aus diesen Tatsachen und ihrer Verknüpfung durch Theorien, die für die weitere Forschung heuristisch wertvoll sind, hervorgeht, daß die metaluischen Erkrankungen des Nervensystems als chronische Spätrezidive der Syphilisinfektion im Sinne der Monorezidive aufzufassen sind, so ist die Entstehung der Paralyse und Tabes damit noch nicht restlos erklärt. Nachdem wir wissen, daß bei den meisten, wenn nicht allen Syphilitikern eine Spirochäteninfektion der Meningen und des Liquor eintritt, steht noch eine Erklärung dafür aus, warum nur bei einer kleinen Zahl der Syphilitiker die Entwicklung von Paralyse und Tabes erfolgt. Es muß noch weiter erforscht werden, inwieweit syphilitische Erkrankungen anderer Organe, der Grad der Umstimmung der verschiedenen Gewebe, namentlich des Gehirns im Verlauf der Syphilis, die begünstigende Wirkung anderer Schädlichkeiten, die Art der Therapie oder sogar besondere Eigenschaften der Erreger, z. B. an die Gehirnsubstanz angepaßte Varietäten, sog. Virus nervosum *(Levaditi)*, dessen Existenz nach den Untersuchungen von *Jahnel* allerdings noch sehr fraglich ist, eine Rolle bei der Entstehung der Metalues des Nervensystems spielen.

Ähnliche Betrachtungen sind auch für eine andere spätluische Erkrankung, die Aortitis syphilitica, die häufigste Ursache der Aneurysmabildung, angebracht. Auch bei dieser Erkrankung stellen die in der Aortenwand angesiedelten Spirochäten oft den einzigen oder den das Krankheitsbild beherrschenden Spirochätenherd dar. Die therapeutische Beeinflussung auch dieser der tertiären Periode der Syphilis entsprechenden Affektion führt selten zu völliger Heilung. Wir müssen logischerweise annehmen, daß die in den Spätstadien der luischen Infektion erfolgende Umstimmung des Körpers, auf die wiederholt hingewiesen ist, hier, wie bei der Paralyse, ein Hauptgrund für die geringe Wirksamkeit der stärksten spirochätentötenden Mittel ist.

Die große Bedeutung der Behandlung der Syphilitiker unter Kontrolle der *Wassermann*schen Reaktion des Blutes und des Liquor während der ersten 3—4 Jahre nach der Infektion steht außer allem Zweifel. Von manchen Syphilistherapeuten wird die Fortsetzung

der spezifischen Therapie bei pathologischen Liquorbefunden, eventuell der endolumbalen Behandlung, bis zur Herstellung normalen Liquors gefordert. Ob bei allgemeiner Durchführung dieser Gesichtspunkte die Verhütung der Entwicklung der metaluischen Erkrankungen des Nervensystems möglich ist, darüber herrscht noch keine Einigkeit. Die Therapie der manifesten Tabes und Paralyse ist bisher wenig erfolgreich gewesen. Sobald die Spirochäten erst einmal in der Nervensubstanz Fuß gefaßt und zu destruierenden, mit Zerstörung der nervösen Elemente des Gehirns einhergehenden Prozessen geführt haben, kommt die Therapie meist zu spät. Es gelingt durch keinerlei Therapie mit Sicherheit, die in der Nervensubstanz befindlichen Spirochäten restlos abzutöten. Es kommt zu Rezidiven und Exazerbationen, und die Degeneration der Systeme schreitet fort, auch wenn die Vernichtung der Spirochäten gelungen sein sollte. Auch Abbauprozesse im Sinne der *Abderhalden*schen Lehre von den Abbaufermenten *(Fauser)* spielen dann vielleicht eine Rolle.

Bei der kongenitalen Syphilis pflegt die *Wassermann*sche Reaktion, wenn manifeste Erscheinungen bestehen, außerordentlich stark zu sein. Positiver Ausfall findet sich bei manchen Statistiken in denselben Prozentverhältnissen vermerkt, wie bei der erworbenen Syphilis mit manifesten Erscheinungen. Kinder von Eltern, die nachweisbar Syphilitiker sind, brauchen aber nicht immer eine positive Reaktion aufzuweisen, und eine positive Reaktion bei neugeborenen Kindern syphilitischer Mütter kann in kurzer Zeit selbst ohne Therapie negativ werden. Die Kinder zeigen in solchen Fällen häufig keine Erscheinungen kongenitaler Syphilis. Das läßt sich so erklären, daß die von der Mutter stammenden Stoffe, welche die Reaktion bedingten, in dem Fötus kurze Zeit nach der Geburt noch kreisten, dann aber verschwanden.

Untersucht man das Blut von Frauen, die nachweislich einmal mit Syphilis infiziert waren, und von deren Kindern systematisch, so sind, wie *Boas* ausgeführt hat, folgende Fälle möglich:

1. Die Mutter zeigt keine positive Reaktion, wohl aber das Kind. Dies zeigt ohne weiteres an, daß die Mutter an latenter Syphilis leidet und daß das Kind syphilitisch infiziert ist und infolgedessen eine positive Reaktion aufweist.

2. Die Mutter kann positiv reagieren, während das Kind negativ reagiert. In diesem Fall kann das Kind dauernd gesund bleiben und braucht niemals eine positive Reaktion aufzuweisen. Es wurde eben nicht infiziert. Es st aber auch möglich, daß sich noch nachträglich mit aktiven Erscheinungen eine positive Reaktion einstellt.

3. Die Mutter und das Kind reagieren beide positiv. In diesem Falle ist eine Infektion des Kindes möglich, braucht aber nach dem eben Auseinandergesetzten nicht vorzuliegen.

4. Wenn weder die Mutter noch das Kind positiv reagieren, können beide gesund sein, oder aber das Kind kann nachträglich erkranken. Das Kind kann aber auch gesund bleiben und braucht niemals eine positive Reaktion aufzuweisen.

Da sich ein positiver Ausfall bei kongenitaler manifester Syphilis in 100% der Fälle findet, hat die *Wassermann*sche Reaktion hier einen großen diagnostischen Wert, denn das Ausbleiben der Reaktion spricht bei Kindern syphilitischer Eltern bestimmt gegen die Annahme der Infektion des Kindes, namentlich in Fällen mit verdächtigen Erscheinungen. Unmittelbar nach der Geburt lassen sich aber aus dem positiven oder negativen Ausfall der Reaktion für die Diagnose keine Schlüsse ziehen.

Einfluß der Therapie auf die Reaktion.

Von großer Wichtigkeit für die Auffassung der Reaktion ist der Einfluß der antisyphilitischen Behandlung auf sie. Wenn eine genaue Titrierung des Serums — gleichgültig, ob das Antigen oder das Serum in fallenden Dosen benutzt wird — erfolgt, läßt sich, wie das aus den Statistiken hervorgeht, unter allen Umständen ein Parallelismus zwischen dem Abnehmen oder Verschwinden der Reaktion und der Abnahme der anderen Symptome infolge der Therapie feststellen. Auch bei latenter Syphilis wirkt die energische antisyphilitische Behandlung auf die Reaktion in dem Sinne ein, daß sie entweder ganz verschwindet oder schwächer wird. Während bei unbehandelten Syphilitikern die Reaktion sich im allgemeinen lange stark positiv zu erhalten pflegt, läßt sich bei gut behandelten Patienten während der Latenzstadien häufig ein negativer oder nur schwach positiver Ausfall feststellen. Daß die Reaktion durch die antisyphilitische Behandlung fast stets beeinflußt wird, wird auch durch die Tatsache nicht in Frage gestellt, daß in einem kleinen Prozentsatz der Fälle die bisher negative Serumreaktion trotz der antisyphilitischen Behandlung positiv wird und bleibt.

Die Mehrzahl der Kliniker und Serologen steht heute auf dem Standpunkt, daß bei Syphilis eine positive Reaktion ein Zeichen von aktiven Spirochätenherden ist. Hierfür spricht das Wiedererscheinen der während der Latenzstadien negativen Reaktion beim Ausbruch von Rezidiven und ferner die therapeutische Beeinflussung der Reaktion während der Krankheitserscheinungen und in den Latenzstadien. Endlich ist die experimentell ermittelte Tatsache von Wichtigkeit, daß man mit antisyphilitischen Mitteln behandelte Affen mit Syphilis nur dann von neuem infizieren kann, wenn die Reaktion negativ ist, daß sich dagegen Affen, die eine positive Reaktion, also noch aktive Krankheitsherde mit lebenden Spirochäten aufweisen, nicht zum zweiten Male erfolgreich luisch infizieren lassen *(E. Neisser)*. Ein wichtiges Argument für die Annahme, daß die Reaktionsstoffe der Ausdruck von aktiven luischen Prozessen im Körper sind, liefern die Untersuchungen an Leichen von Syphilitikern. Nach *Lesser* finden sich bei diesen, wenn der Tod in den späteren Perioden der Krankheit erfolgt war, in etwa 50% der Fälle frische syphilitische Veränderungen in den Organen. Auch das Vorhandensein der Reaktion bei Tabes und Paralyse spricht nicht gegen die Annahme, daß sich noch aktive Herde irgendwo im Zentralnervensystem oder im Körper finden. Der Einwand, daß die Reaktion durch die antisyphilitische Therapie vielfach nicht beeinflußt wird, ist unzutreffend. Bei genauer Titrierung des Serums zeigt sich als Erfolg der antisyphilitischen Behandlung stets ein Schwächerwerden der Reaktion. Es muß allerdings zugegeben werden, daß die Reaktion auch ohne Behandlung nach längerem Bestehen der Syphilis oft von selbst verschwindet.

Zusammenfassende Betrachtungen.

Man kann die klinische Bedeutung der Reaktion am besten präzisieren, wenn man sie analog den anderen syphilitischen Symptomen auffaßt. Sobald man sie den anderen Erscheinungen der Krankheit klinisch an die Seite stellt, ist es auch nicht verwunderlich, daß man z. B. durch Lezithininjektionen dieses Symptom vorübergehend zum Verschwinden bringen und durch provokatorische, d. h. kleinste, nicht heilende Salvarsandosen verstärken kann. Das Bestehen einer posi-

tiven Reaktion bei Syphilitikern ist sehr wichtig für prognostische Schlüsse auf das Entstehen von Rezidiven. Die klinischen Erfahrungen und Statistiken zeigen, daß eine deutliche oder starke Reaktion während der Latenzstadien sehr häufig dem Ausbruch von Rezidiven vorausgeht und daß dies besonders häufig bei Luikern vorkommt, die während der Latenzstadien unbedeutende Erscheinungen aufweisen. Namentlich gilt dies für die Frühlatenz. Wird das Symptom der positiven Reaktion aber durch eine energische antisyphilitische Therapie zum Verschwinden gebracht, so ist es möglich, den Rezidiven vorzubeugen. Wie jedes manifeste luische Symptom muß auch die positive Reaktion dem Arzt die Veranlassung geben, daß er den betreffenden Kranken energisch behandelt, womöglich das Symptom dadurch beseitigt und damit auch die Krankheitsursache, die Spirochäten, oder Krankheitsherde chemotherapeutisch beeinflußt. Die Serumdiagnostik der Syphilis muß also, wenn sie häufiger wiederholt wird, namentlich für die Erfolge langdauernder intermittierender Behandlung der Krankheit nach den bisher geltenden *Ricord*schen Grundsätzen Anhaltspunkte geben. Eine negative Reaktion kann in keinem Stadium der Krankheit prognostisch oder therapeutisch verwertet werden, weil in den Latenzstadien der Krankheit trotz bestehender Infektion die Reaktion negativ sein kann. Es wird auch nicht möglich sein, wegen des Fehlens der Reaktion etwa eine antisyphilitische Behandlung zu unterlassen, denn wir wissen aus Erfahrung, daß gerade bei der Syphilis die Rezidive oft unerwartet auftreten, und daß sich bei ihnen in jedem Moment eine positive Reaktion einstellen kann.

Die *Wassermann*sche Reaktion ist also ein wertvolles klinisches Hilfsmittel, das in vielen Fällen von verdächtigen Erkrankungen bei positivem wie negativem Ausfall große Bedeutung für die Diagnose und Therapie besitzt. Es sei hier ferner auf den Wert der Serumdiagnostik bei der Ammenuntersuchung und bei vielen Gehirnerkrankungen, aber auch bei Lungen-, Leber-, Knochen-, Gefäß- und Augenerkrankungen zweifelhafter Ätiologie hingewiesen. Die Schlußfolgerungen, die der Arzt aus dem Ausfall der Reaktion für Diagnose, Prognose und Therapie zu ziehen hat, müssen kritisch und unter genauer Berücksichtigung der Klinik von Fall zu Fall gezogen werden. Voraussetzung ist hierbei, daß die Untersuchung in einem Zentralinstitut nach wissenschaftlichen Grundsätzen, wie sie oben dargestellt sind, ausgeführt wird. Dann kann die Reaktion auch in der forensischen Medizin, bei der Prostituiertenuntersuchung und bei der Bekämpfung der Syphilis wertvolle Dienste leisten. Bei ungenügender Methodik, bei Vernachlässigung der quantitativen Verhältnisse, Benutzung nicht genau eingestellter Extrakte, Komplemente und Ambozeptoren, bei Fehlen der nötigen Kontrollen besteht aber bei dieser biologischen Reaktion die Gefahr, daß nicht nur positive Reaktionen dem Untersucher entgehen, sondern daß durch sie positive Reaktionen vorgetäuscht, d. h. Menschen zu Syphilitikern gestempelt werden, die es nicht sind.

Spezifische Schutz- und Heilmethoden.

Die neueren Forschungen auf dem Gebiete der Syphilis haben sich naturgemäß auch auf die Auffindung von **Schutz- und Heilmethoden** mittels der Spirochäten und der aus ihnen gewonnenen

spezifischen Stoffe erstreckt. Bisher sind in dieser Richtung aber anerkannte Erfolge leider nicht zu verzeichnen. Die Versuche, das syphilitische Virus mittels Passagen durch weniger empfängliche Affenarten abzuschwächen, die zuerst von *Metschnikoff* und *Roux* unternommen wurden, haben bisher zu eindeutigen Ergebnissen nicht geführt. Ebenso hat sich durch andere Abschwächungsmethoden ein Vakzin, das im Tierversuch den Ausbruch der Impfsyphilis zu verhindern imstande wäre und demnach die Ausbildung eines Schutzimpfungsverfahrens für den Menschen erwarten ließe, noch nicht darstellen lassen.

Auch eine passive Immunisierung, die an Affen von *Neisser, Finger* und *Landsteiner* u. a. versucht wurde, ist bisher nicht gelungen. Das Blutserum von Menschen und von Affen, die Syphilis überstanden haben, hat sich bei den experimentellen Prüfungen weder als Schutz- noch als Heilmittel irgendwie bewährt. Es kann aber die Möglichkeit, daß wir später vielleicht zu wirksamen Serumpräparaten kommen, nicht bestritten werden. Einige Beobachtungen von *Ehrlich* sprechen für die Möglichkeit der Gewinnung von Schutz- und Heilstoffen bei Syphilis. Bei syphilitischen Personen wurde nach der Behandlung mit Salvarsan das Auftreten solcher Stoffe in dem Serum nachgewiesen. Auch die Milch von den mit Salvarsan behandelten Frauen führt, obwohl kein organisches oder anorganisches Arsen in ihr nachgewiesen ist, ein rasches Verschwinden der luetischen Krankheitserscheinungen bei den Säuglingen herbei. Vorbedingung für die Gewinnung von Antikörpern in größerer Menge für therapeutische Zwecke beim Menschen werden allerdings weitere Fortschritte in der Reinzüchtung der Syphilisspirochäte sein, denn ebenso wie bei anderen Infektionen wird auch bei der Lues die Gewinnung hochwertiger Sera an Tieren von der Möglichkeit zielbewußter Immunisierung mit steigenden, genau abmeßbaren Dosen des Infektionsstoffes abhängig sein.

Kraus und *Spitzer* wollten bei der Behandlung der menschlichen Syphilis nach den bei anderen Krankheiten bewährten bakteriotherapeutischen Prinzipien vorgehen und empfahlen die Injektion steigender Dosen von spirochätenreichen Sklerosenaufschwemmungen, die möglichst früh nach der Feststellung der Spirochäten im Primäraffekt beginnen und eine aktive Immunisierung des Kranken bezwecken soll. Sie wollen als Erfolg dieser Behandlungsmethode in mehreren Fällen das Ausbleiben jeglicher Sekundärerscheinungen beobachtet haben. Bestätigungen dieser Behauptungen sind noch nicht bekannt geworden. *Neisser, Landsteiner* und *Kreibich* hatten bei ihren Nachprüfungen negative Resultate zu verzeichnen. Bei der Beurteilung der von *Kraus* und *Spitzer* mitgeteilten bakteriotherapeutischen Erfolge muß man sich vor Augen halten, daß auch bei nicht behandelten Syphilitikern die Sekundärerscheinungen häufig ausbleiben.

Bekämpfung der Syphilis.

Die **Bekämpfung der Syphilis** als Seuche deckt sich im wesentlichen mit derjenigen der anderen venerischen Infektionen. Die frühzeitige Diagnose des Einzelfalles wird sich durch die sachgemäße Untersuchung des Primäraffektes und des Gewebssaftes der geschwollenen Drüsen auf Spirochäten sehr viel sicherer und schneller erbringen lassen, als es früher der Fall war. Sie wird die rechtzeitige und sachgemäße Behandlung der Kranken und somit ihre Ausschaltung als Quellen für weitere Infektionen wesentlich erleichtern. Ist hier schon mit der Quecksilberbehandlung viel erreicht worden, so dürfte noch erheblich mehr das Salvarsan berufen sein, die Syphilitischen rasch und vielfach dauernd von den spirochätenreichen Krankheitserscheinungen an den Genitalien, den Lippen, der Mund- und Rachenschleimhaut zu befreien. So verdankt die Medizin *Ehrlich* nicht nur ein Heilmittel, sondern auch ein Bekämpfungsmittel der Syphilis. Die Möglichkeit der erfolgreichen Abortivbehandlung, also der biologischen Heilung der Syphilis durch restlose Befreiung des infizierten Organismus von den Spirochäten, hängt von der frühzeitigen Stellung der einwandfreien Diagnose

ab. *E. Hoffmann, Blaschko, Jadassohn, Scholtz, v. Wassermann, Wechselmann* u. a. haben auf die Notwendigkeit hingewiesen, den Nachweis der Spirochaeta pallida in den Primäraffekten bei jeder luesverdächtigen Affektion so rasch wie nur irgend möglich durchzuführen, damit keine Stunde zur Heilung der Infektion verloren wird. Wenn durch den Spirochätennachweis, ergänzt durch die *Wassermann*sche Reaktion, die Frühdiagnostik der Syphilis in weitem Umfange eingeführt ist, werden sich die Erfolge der Bekämpfung erheblich bessern.

Die Ausrottung der Syphilis als Volksseuche nach den gleichen Grundsätzen, die sich bei anderen Seuchen bewährt haben, wird aus zahlreichen Gründen, die zum Teil in der Natur des Leidens und in sozialen und ethischen Momenten gegeben sind, vorläufig noch ein pium desiderium bleiben. Die Ansichten der erfahrensten Syphilidologen und Fachmänner auf dem Gebiet der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten gehen noch über einen der wichtigsten Punkte in dem Bekämpfungsprogramm, die Anzeigepflicht für Syphilis, weit auseinander. Die Aufklärung weitester Volkskreise, namentlich der jungen Männer, über die Gefahren der Syphilis ist von großer Bedeutung, weil dadurch der so wichtigen individuellen Prophylaxe Anhänger zugeführt werden. Auf diese Weise wird der Eindämmung der Seuche bis zu einem gewissen Grade genützt. Eine Abnahme der Volksseuche Syphilis muß eintreten, wenn jeder Kranke so früh als möglich und intensiv mit Salvarsan und Quecksilber behandelt und so von seiner Ansteckungsfähigkeit möglichst befreit wird.

Unter den Maßnahmen, die auf eine individuelle Prophylaxe hinzielen, sind besonders die Anwendung von hochprozentigen Kalomelsalben und Waschungen mit Sublimatlösung zu erwähnen. *Metschnikoff* und *Roux* fanden, daß bei niederen Affen und Schimpansen sowie bei einem Menschen die Syphilisimpfung mißlang, wenn die Impfstelle 1—20 Stunden nach der Impfung mit 30%iger Kalomelsalbe bestrichen ward. Ähnliche Wirkungen werden von anderen Autoren auch für Chinin- und Atoxylsalben angenommen. Bei frühzeitiger und intensiver Anwendung kommt diesen Salben zweifellos eine große Bedeutung zu, aber als ein unfehlbares Präventivmittel wird man sie wohl kaum ansehen können. Daß das syphilitische Virus von seiner Eintrittspforte aus unter Umständen sehr schnell in den Lymphstrom übertritt, beweisen die Versuche *Neissers*, in denen es auch bei frühzeitiger Exzision der Impfstellen bei Affen nicht immer gelang, den Ausbruch weiterer Krankheitserscheinungen zu verhindern.

II. Framboesie.

Daß das Genus Spirochaeta auch noch weitere Bedeutung für die menschliche Pathologie hat, geht aus Befunden hervor, die zuerst von *Castellani* bei Framboesie erhoben worden sind. *Castellani* hat als Erreger dieser Krankheit eine Spirochäte gefunden, die von ihm Spirochaeta pertenuis, später Spirochaeta pallidula und neuerdings Treponema pertenue genannt wird. Zahlreiche Autoren haben diese Befunde bestätigt.

Die **Framboesie** hat ihren Namen von den himbeerähnlichen Papeln (Framboise = Himbeere), die sich im Laufe der Erkrankung auf der Haut bilden (Taf. **74**, *Fig. 1 u. 2*). Die Krankheit ist in allen tropischen Ländern verbreitet und wird meist extragenital durch Kontakt (Eßgeschirre, Küssen, Säugen etc.) vom Kranken auf den Gesunden übertragen. In den verschiedenen Ländern ist sie mit folgenden Namen belegt: Yaws (englische Kolonien), Pian (Brasilien), Parangi (Ceylon), Puru (Südsee), Tona (Samoa). Auf Grund histologischer Untersuchungen wird sie auch als Polypapilloma tropicum bezeichnet *(Charlouis).*

Ganz wie bei der Syphilis entwickelt sich an der Stelle, an der die Spirochäten eindringen, 2—3 Wochen nach der Infektion ein Primäraffekt, dem nach 20—30 Tagen der Ausbruch eines Exanthems folgt. Dieses besteht anfangs aus konfluierenden Papeln, die mit Borken bedeckt sind und nach deren Ablösung sich die charakteristischen himbeerartigen Wucherungen erkennen lassen. Die Drüsen sind geschwollen und bleiben es, bis die Rezidive, die bei weitem nicht so häufig wie bei Syphilis sind, ausbleiben. Doch wird die Framboesie in einem Prozentsatz der Fälle, wie schon durch die jahrelang bestehende positive *Wassermann*sche Reaktion bewiesen wird, zu einer chronischen Erkrankung, bei der auch Tertiärerscheinungen und, wie *Baermann* annimmt, tabesähnliche Erkrankungen des Nervensystems vorkommen. Die Framboesieerreger gehen anscheinend nicht auf die Frucht über.

Außer der Kontaktübertragung wird von einigen Forschern auch eine Übertragung durch stechende Insekten für möglich gehalten, ohne bisher einwandfrei bewiesen zu sein.

Die Übertragung auf Affen gelingt leicht, auch auf solche, die bereits mit Syphilis infiziert waren, wie umgekehrt framboesieinfizierte Affen mit Spirochaeta pallida infiziert werden können. Hierdurch wird die biologische Verschiedenartigkeit der Spirochaeta framboesiae und Spirochaeta pallida sicher bewiesen *(Levaditi, Castellani, Halberstädter).* Von den anderen Tierarten ist einwandfrei nur das Kaninchen als empfänglich nachgewiesen, bei dem die Hodenimpfung eine der Syphilis ähnliche Erkrankung erzeugt (ödematöse Tumoren und Ulzera). Die nach 15—90tägiger Inkubation bei Affen auftretenden Primäraffekte an den Augenbrauen unterscheiden sich durch ihre papillöse Form und die ödematöse Durchtränkung der Gewebe von den luischen, die flach und trocken sind *(Neisser, Baermann* und *Halberstädter, Nichols).* Durch Verimpfung von Drüsensubstanz und Knochenmark von kranken Affen auf gesunde konnte der Nachweis erbracht werden, daß das Virus generalisiert wird. Auch sekundäre Hauteruptionen sind bei Affen, namentlich beim Schimpansen beobachtet *(Castellani, Halberstädter).* In Kaninchen läßt sich das Virus durch Impfung fortzüchten. *(Baermann.)*

Treponema pertenue.

Das **Treponema pertenue** (Taf. **74**, *Fig. 3*) ist morphologisch von der Spirochaeta pallida nur äußerst schwer zu unterscheiden. Nach den vergleichenden Untersuchungen *v. Prowazek*s ist die Framboesiespirochäte etwas dicker als die Luesspirochäte, ein Verhalten, das besonders in sehr dünn ausgestrichenen und nach dem *Löffler*schen Ver-

fahren gefärbten Präparaten klar zutage tritt. Ihre Windungen sind nicht so starr und regelmäßig, es folgen oft auf mehrere tiefe Windungen ganz flache. Die Enden sind oft hakenartig oder ösenartig umgebogen, der Spirochätenfaden ist nicht so elastisch und formbeständig wie bei der Spirochaeta pallida. Geißelartige Endanhänge sind bei der Framboesiespirochäte nicht so regelmäßig wie bei der Syphilisspirochäte darstellbar. Die Angaben der Forscher gehen aber über diese morphologischen Einzelheiten in manchen Punkten auseinander.

	Syphilis	Framboesie
Verbreitung	Pandemisch, hauptsächlich in Städten.	Nur in den Tropen, auch auf dem Lande
Übertragung	Meist genital. Erblich übertragbar.	In der Regel extragenital, erblich nicht übertragbar.
Primäraffekt	Induriert, flach, trocken.	Ödematös, weicher, spitzborkig.
Histologie	Induration mit Gefäßneubildung.	Papillom.
Lagerung der Parasiten im Primäraffekt	Bindegewebe, Lymphspalten, Blutgefäße.	Nur in der Epidermis, nicht an Blutgefäßen und im Korium.
Effloreszenzen	Polymorph, nicht juckend.	Mehr uniform, sehr häufig juckend.
Immunität	Schützt nicht gegen Framboesie.	Schützt nicht gegen Syphilis.
Nervensystem	Häufig Tabes und Paralyse.	Keine Nachkrankheiten des Nervensystems.

Die Treponemen finden sich vor allem in den Papeln reichlich. Wie nach dem Versilberungsverfahren gefärbte Schnitte zeigen, liegen sie nesterweise in der Epidermis, dagegen fehlen sie und die durch sie erzeugten Veränderungen in den Gefäßen und im Korium. *Castellani* konnte auch in den Drüsen und in der Milz die Treponemen mikroskopisch nachweisen. Wie beim Menschen, so werden die Spirochäten auch beim framboesiekranken Affen gefunden.

Früher wollten manche Autoren die Framboesie als eine besondere Form der Lues hinstellen. Heute wird jedoch von den meisten Forschern, die sich mit dem Studium dieser Frage beschäftigt haben, als zweifellos sicher angenommen, daß die Erreger der beiden Krankheiten artverschieden sind. Auch die Übertragungen auf syphilisinfizierte Affen, die *Castellani* in Ceylon, *Ashburn* und *Craig* auf den Philippinen, *Neisser, Baermann* und *Halberstädter* auf Java mit positivem Befund (frischer Primäraffekt) vornahmen, haben diese Annahme bestätigt. Wir hätten demnach in der Spirochaeta pallida und der Spirochaeta pertenuis zwei morphologisch fast gleiche Spirochäten

vor uns, die aber biologisch different sind. Das braucht nicht so sehr wunderzunehmen, denn ebenso besitzen ja z. B. auch die Spirochaeta gallinarum und die Spirochaeta anserina trotz völliger morphologischer Identität verschiedene biologische Eigenschaften.

Gegen die Annahme, daß das Treponema nur eine Varietät der Spirochaeta pallida sei und die Framboesie eine leichtere Form der Syphilis, sprechen neben biologischen Kennzeichen auch klinische. Die wichtigsten Unterschiede in diesen Richtungen sind nach *Mühlens* auf vorstehender Tabelle (S. 915) zusammengestellt.

Die *Wassermann*sche Reaktion verhält sich bei frischen Fällen ganz ähnlich wie bei der Syphilis; sie ist bei ausgebreiteter frischer Framboesie in 100%, bei lokalisierten Formen in etwa 89% der Fälle positiv. Im späteren Verlauf der Krankheit und bei behandelten Fällen ist sie aber kein zuverlässiger Indikator für den Zustand der Infektion (*Baermann*).

Das Salvarsan und die anderen Arsenobenzolderivate, wie Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und die Sulfoxylatsalvarsane 1882 und 1917, haben sich als außerordentlich wirksame Mittel bei Framboesiekranken bewährt. Schon kurze Zeit nach einer intravenösen Salvarsaneinspritzung verschwinden die Treponemen aus den Effloreszenzen, die im Laufe weniger Tage völlig abheilen. Das Serum der mit Salvarsan behandelten Kranken zeigt gleichfalls starke Heilwirkungen. Auch bei Affen und Kaninchen erfolgt nach Salvarsaninjektion rasche Heilung. Die von *Ehrlich* als Idealmethode angestrebte Sterilisatio magna durch eine ein- oder zweimalige Injektion hat sich bei der Framboesie in einem hohen Prozentsatz der Fälle als wirksam bewährt.

Literatur.

Sobernheim und *Löwenthal*, Spirochätenkrankheiten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Sobernheim, Syphilisspirochäte. Ebenda.

Schaudinn, Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1905, und Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 26, 1907.

Schaudinn u. *Hoffmann*, Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 22, 1905. — Deutsche med. Wochenschr., 1905 und Berliner klin. Wochenschr., 1905.

v. Prowazek, Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 26, 1907.

E. Hoffmann, Die Ätiologie der Syphilis. Berlin, J. Springer, 1906.

Roscher, Spirochaeta pallida und Syphilis. Med. Klinik, 1906.

Doutrelepont u. *Grouven*, Über den Nachweis der Spirochaeta pallida in tertiärsyphilitischen Produkten. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

Mühlens, Untersuchungen über Spirochaeta pallida und einige andere Spirochätenarten. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1907. — Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida und Spirochaeta refringens sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. Klin. Jahrb., Bd. 23, 1910.

Jadassohn, Syphilidologische Beiträge. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1907. — Venerische Krankheiten, *Ebstein-Schwalbes* Handbuch, 2. Aufl., 1905.

Thalmann, Die Syphilis. Dresden 1906.

Finger, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten, Wien 1908.

Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1907.

Bak, Luesübertragung auf das Kind und die latente Lues der Frau im Lichte moderner Syphilisforschung. Zentralbl. f. Gyn., 1909.

A. Neisser, Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Berlin, J. Springer, 1906.

Fig. 2.



Himbeerartige Wucherungen im Gesicht bei Framboesie.

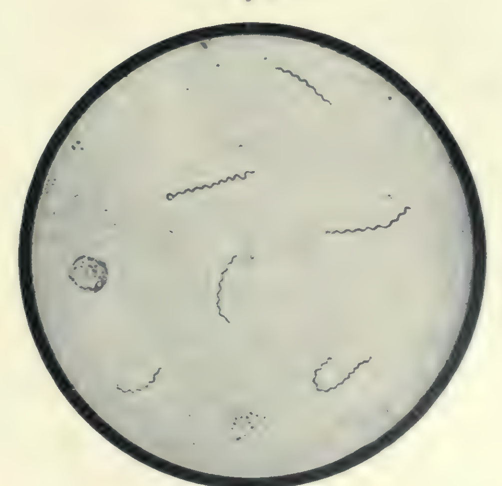


Fig. 1.



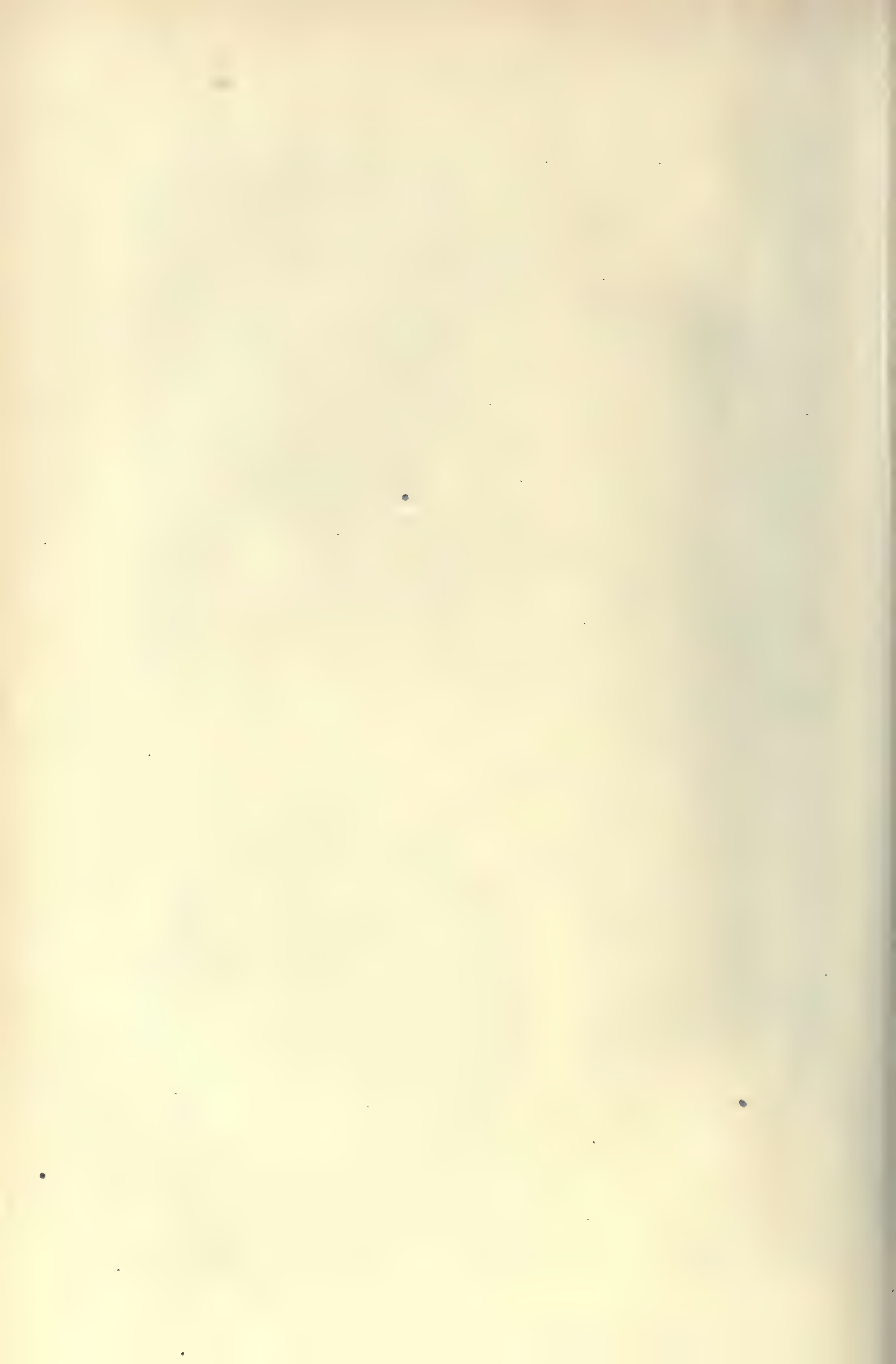
Framboesiepapeln im Gesicht und am Körper.

Fig. 3.



Framboesie-Spirochäten.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Finger u. *Landsteiner*, Untersuchungen über Syphilis an Affen. Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften in Wien. Mathem.-naturw. Kl., 1905 und 1906.
Metschnikoff, La Syphilis expérimentale. Bull. de l'Institut Pasteur, 1905.
Metschnikoff u. *Roux*, Études expérimentales sur la Syphilis. Mém. I—IV. Annales de l'Institut Pasteur, 1903—1905.
Bertarelli, Über Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 41, 1907.
Truffi, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 40 und 52.
Uhlenhuth u. *Mulzer*, Beiträge zur experim. Pathologie und Therapie der Syphilis mit besond. Berücksicht. der Impfsyphilis der Kaninchen. Berlin, J. Springer, 1913. — Atlas der experim. Kaninchensyphilis. Ebenda 1914. — Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 33. — Deutsche med. Wochenschr. 1910. — Berliner klin. Wochenschr., 1917.
Kolle und *Ritz*, Über Spontanübertragung der Kaninchensyphilis. Dermatol. Zeitschr., Bd. 27, 1919.
Bruck, Immunität bei Syphilis. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
v. Wassermann u. *Lange*, Serodiagnostik der Syphilis. Ebenda.
A. Wassermann, *Neisser* und *Bruck*, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1906. — Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 40.
M. Wassermann u. *Meyer*, Zur klinischen Verwertung der Serumdiagnostik bei Lues. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
A. Neisser, Die Bedeutung der *Wassermann*schen Serodiagnose für die Praxis. Münchener med. Wochenschr., 1909.
Stern, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Citron, Technik der Komplementbindungsmethode, speziell in ihrer Verwendung zur Serodiagnostik der Syphilis. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 2, 1909.
Sachs und *Ritz*, Experim. spezif. Diagnostik mittelst Agglutination, Bakterizidie u. Komplementbindung. Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 3, 1913.
Boas, Die *Wassermann*sche Reaktion. 3. Aufl., Berlin, S. Karger, 1922.
Bruck, Die Serodiagnose der Syphilis. J. Springer, Berlin 1909.
Meier, Die Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung ihrer praktischen Anwendung. *Weichardts* Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, Bd. 4, 1909.
Sonntag, Die *Wassermann*sche Reaktion in ihrer serologischen Technik und klinischen Bedeutung. Berlin, J. Springer, 1917.
Plaut, Die *Wassermann*sche Serodiagnostik in ihrer Anwendung auf die Psychiatrie. Jena, G. Fischer, 1909.
E. Meinicke, Berliner klin. Wochenschr., 1917 und 1918. — Münch. med. Wochenschr., 1918. — Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 27, 28, 29. — Deutsche med. Wochenschr., 1919 u. 1920.
H. Sachs und *W. Georgi*, Zur Serodiagnose der Syphilis mittelst Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. Med. Klinik, 1918 und Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie, Heft 6.
v. Wassermann, Über die *Wassermann*sche Reaktion und die biologischen Stadien der Lues in bezug auf Therapie und Bekämpfung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1918.
Bruck, Zur Serodiagnose der Syphilis durch Ausflockung. Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Zieler, Zur Frage der Zuverlässigkeit der *Wassermann*schen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., 1918.
Sachs, Über den Einfluß der Cholesterinierung auf die Empfindlichkeit der Organextrakte bei der *Wassermann*schen Reaktion. Zeitschr. f. Immun.-Forschung, Bd. 26, 1917.
Ehrlich-Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, Julius Springer, 1910.
Uhlenhuth, *Hoffmann* und *Roscher*, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Wechselmann, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin, O. Coblentz, 1911.
Uhlenhuth, Die Chemotherapie der Spirillosen. Med. Klinik, 1911.

Mühlens, Treponema pertenue. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Castellani, Untersuchungen über Framboesia tropica (Yaws). Deutsche med. Wochenschrift, 1906.

Schüffner, Die Spirochaeta pertenuis und das klinische Bild der Framboesia tropica. Münchener med. Wochenschr., 1907.

Neisser, Baermann und *Halberstädter,* Experimentelle Versuche über Framboesia tropica an Affen. Münchener med. Wochenschr., 1906.

Brower und *Pearce,* Experimental syphilis in the rabbit. Journ. of exp. Med., Vol. 31, 1920; Vol. 32, 1920; Vol. 33, 1921; Vol. 34, 1921. — A note on the dissemination of spirochaeta pallida from the primary focus of infection. Arch. of Dermatol. and Syphilol., Vol. 2, 1920. — Experimental production of clinical types of syphilis in the rabbit. Arch. of Dermatol. and Syphilol., Vol. 3, 1921.

Baumgärtel, Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung. *Weichardts* Ergebnisse, Bd. 5, 1922.

Kaup, Kritik der Methodik der *Wassermann*schen Reaktion und neue Vorschläge für die quantitative Messung der Komplementbindung. München 1917.

Herzfeld und *Klinger,* Zur Chemie der serologischen Luesreaktionen. Münchener med. Wochenschr., 1917.

Niederhoff, Über die chemische Natur der bei der *Sachs-Georgi-* und *Meinicke-*Reaktion sowie bei dem Toxin-Antitoxinnachweis nach *Georgi* auftretenden Flocken. Münchener med. Wochenschr., 1921 und Arb. aus dem Staatsinstitut f. exp. Therapie, Frankfurt a. M., H. 12 u. 14, 1921.

Friedemann, Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der *Wassermann*schen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 1910.

Epstein und *Paul,* Zur Theorie der Serologie der Syphilis. Arch. f. Hyg., Bd. 90, 1921.

Weil und *Braun,* Über das Wesen der luetischen Erkrankung auf Grund der neueren Forschungen. Wiener klin. Wochenschr., 1909.

Hirschfeld und *Klinger,* Beiträge zur Physiologie der Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr., Bd. 68, 1915.

50. VORLESUNG.

Die chemotherapeutischen Probleme mit besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie der Syphilis.

Wenn auch schon im Ägypten der Pharaonenzeit von der Anwendung von Chemikalien, darunter auch Metallen, zwecks Heilung menschlicher Krankheiten berichtet wird, so hat diese empirisch-wahllose Anwendung von Chemikalien mit der modernen experimentellen Chemotherapie ebensowenig zu tun, wie die Iatrochemie des *Paracelsus,* der giftige Kupfer-, Quecksilber- und Bleipräparate (Kupfervitriol, Bleizucker u. a.) in seinem Arzneischatz hatte und wahllos verwandte. Im Mittelalter sind zahlreiche von den Alchymisten hergestellte Präparate als „Antiphlogistika" zur Beeinflussung des „Phlogistons", des mit den Verbrennungsvorgängen des Körpers in Verbindung stehenden Prinzips, verwandt. Einen großen Erfolg erzielten aber die Empiriker, als sie das schon im Altertum bei Hautkrankheiten erfolgreich benutzte Quecksilber bei der um 1500 in Europa sich ausbreitenden Syphilis, weil diese auch für eine Hautkrankheit gehalten wurde, zuerst als Salbe zur Behandlung der Geschwüre benutzten. In der auf diesem empirischen Wege erfolgten Verwendung des Quecksilbers sind die Ärzte bereits kurze Zeit, nachdem die Syphilis sich seit ihrer Einschleppung aus Amerika in Europa verbreitete, in den Besitz eines Heilmittels gelangt, das wir in gewissem Sinne als chemotherapeutisches bezeichnen müssen. Die Heilung der Lues erfolgte bis in die neuere Zeit hauptsächlich durch die empirisch weiter ausgebaute Anwendung dieses Mittels. Da das Quecksilber sichere Heileffekte fast ausschließlich gegen Syphilis entfaltete, wurde es als ein Spezifikum für Lues betrachtet. Der Empirie verdankt die ärztliche Wissenschaft noch zwei andere chemotherapeutische Spezifika, das Sumpffieber heilende Chinin bzw. Dekokt der Chinarinde und die von *Kolbe* synthetisch dargestellte Salizylsäure, das Heilmittel gegen akuten Gelenkrheumatismus.

Ehrlichs grundlegende Arbeiten.

Mit der ungeahnten Entwicklung der synthetischen Chemie auf Grund der Arbeiten von *Wöhler, Liebig* u. a. und dem damit zusammenhängenden Aufblühen der chemischen Industrie, vor allem der deutschen, begann eine umfangreiche Herstellung von Chemikalien für therapeutische Zwecke. Es handelte sich aber hier meistens um synthetisch dargestellte Präparate, die zufällig oder durch wahllose Anwendung bei den ver-

schiedensten Krankheiten als Symptomatika oder Narkotika bzw. schmerzstillende Mittel erkannt wurden. Die wissenschaftliche Pharmakologie hat auf diesem Gebiete dann wichtige Gesetze für die Synthese der Narkotika und Symptomatika, besonders auch der Antifebrilia aufgestellt und die experimentellen Grundlagen für die chemotherapeutische Verwendung beim Menschen geschaffen. Wenn wir aber hier von chemotherapeutischen Problemen sprechen wollen, so muß bei dem Begriffe der Chemotherapie an das zielbewußte und nach Gesetzen suchende Streben gedacht werden, mit Hilfte des Tierexperimentes Substanzen zu gewinnen, „die die Krankheit als solche vernichten und damit das Übel von der Wurzel aus bekämpfen", wie es in den Arbeiten von *P. Ehrlich* zutage tritt. Das Ziel der Chemotherapie ist also dasselbe, wie das der ihr nahe verwandten Serumtherapie, die bei einigen Infektionskrankheiten die Befreiung des erkrankten Organismus von den Infektionsstoffen in vollkommenem Maße zu bewirken imstande ist. Wie wir aber bereits gesehen haben, versagt die serumtherapeutische Behandlung bei einer Reihe von Infektionen, speziell bei Protozoenerkrankungen, bei Tuberkulose u. a., mehr oder weniger vollständig. Hier sucht nun die Chemotherapie durch Auffinden geeigneter chemischer Stoffe eine Befreiung von den krankmachenden Mikroorganismen zu erzielen.

Es ist das Verdienst von *Paul Ehrlich,* das notwendige Suchen nach neuen chemischen Mitteln zur Heilung von Infektionskrankheiten auf eine wissenschaftliche Basis gestellt und zugleich durch genial angelegte Versuche Beweise für die Richtigkeit der Theorien erbracht zu haben, die er auf Grund scharfsinniger Überlegungen geschaffen hatte. *Ehrlich* ging bei seinen zielbewußten Bestrebungen, die Infektionsstoffe im lebenden Körper abzutöten, von einem, wie er sagt, selbstverständlichen Grundsatz aus, den wir mit seinen Worten wiedergeben: „Wenn für die Chemie das Gesetz gilt: corpora non agunt, nisi liquida, so ist für die Chemotherapie maßgebend: corpora non agunt, nisi fixata. Auf den speziellen Fall angewandt, soll letzteres heißen, daß Parasiten nur von solchen Stoffen abgetötet werden können, zu denen sie eine gewisse Verwandtschaft haben, dank deren sie von den Bakterien verankert werden. Solche Stoffe bezeichne ich als parasitotrop. Nun sind alle Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte, gleichzeitig auch organotrop, d. h. sie haben Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen und werden in ihnen gebunden. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß nur solche Substanzen praktisch als Heilstoffe Verwendung finden können, in denen Organotropie und Parasitotropie in einem richtigen Verhältnis stehen."

Man kann daher die Chemotherapie ganz allgemein als die Lehre von der Heilung der Infektionskrankheiten durch chemisch definierte Substanzen *(M. Jacoby),* im besonderen nach ihrem Begründer *P. Ehrlich* als die Wissenschaft bezeichnen, die sich mit der Auffindung und Erprobung von spezifisch auf die Infektionserreger wirkenden chemischen Körpern zu beschäftigen hat. Bei der experimentell-biologischen Untersuchung derartiger Mittel ist der lebende gesunde oder infizierte Tierkörper das feinste Reagens, fast immer viel empfindlicher als die chemischen Prüfungen. Der Versuch im Reagenzglas kann das Tierexperiment, wie wir noch weiter unten

sehen werden, nicht ersetzen. *P. Ehrlich* wandte sich aus diesem Grunde frühzeitig den Vitalfärbungen zu, um mit Hilfe der Farbstoffe das Verhalten des tierischen Organismus und einzelner Organe zu den Farbstoffen kennen zu lernen und dadurch die chemotherapeutisch benutzbaren Verteilungsgesetze von Farbstoffen zu erkennen. Im Verfolg der Ergebnisse der Forschungen über die Fixation der Farben auf Pflanzenfasern und auf tierische Zellen (Blutfärbungen) enstanden so allmählich die Richtpfeiler, nach denen gebaut werden konnte.

Ehrlich bemühte sich, zur Lösung der Probleme der Chemotherapie der Infektionskrankheiten und um den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution der Heilmittel einerseits und ihrer Verteilung in den Organen sowie ihrer Wirkung auf den infizierten Körper und die Parasiten andrerseits zu klären, die chemische Auffassung mit der biologischen zu vereinigen. Die Klärung der die chemischen Probleme berührenden Fragen, warum die chemischen Körper so verschieden auf die einzelnen Krankheitserreger wirken und wie sie es tun, wurde ihm wesentlich erleichtert durch die bei seinen Blutfärbungsstudien und später bei Trypanosomenkrankheiten mit mehreren Chemikalien gemachten Beobachtungen und die im Anschluß daran aufgestellten Theorien.

Für die Studien *Ehrlich*s über die Chemorezeptoren waren von großem Nutzen seine und seiner Schüler Arbeiten über die sog. „Rezidivstämme". Bei den Versuchen über die Heilung der Trypanosomeninfektion der Mäuse mit Chemikalien beobachtete *Ehrlich*, daß im Serum der geheilten Mäuse Antikörper auftreten. Denn das Serum solcher Mäuse wirkt trypanozid. Sind aber ungenügende, subtherapeutische Dosen des Mittels angewandt, so tritt ein Rezidiv ein. Die zum Rezidiv führenden Trypanosomen, die also von dem Chemikale nicht getroffen waren, zeigen nun ein biologisch abweichendes Verhalten von dem Ausgangsstamm A, sie werden von den auf diesen wirkenden Antikörpern nicht mehr beeinflußt und behalten diese Eigenschaft auch bei Passagen durch frische Mäuse bei. Der so durch Anpassung an die Antikörper vom Stamm A entstandene „Rezidivstamm B" ist also als eine mit neuen vererbbaren Eigenschaften ausgestatte Varietät des Ausgangsstammes A zu betrachten. *Ehrlich* konnte das Auftreten der Rezidivstämme auch demonstrieren, indem er denselben Stamm A auf 2 Mäuse verimpfte und die eine mit einer sterilisierenden Dosis heilte, die zweite aber mit einer subtherapeutischen so behandelte, daß ein Rezidiv auftrat. Impft man den Ausgangsstamm A auf die geheilte Maus, so geht er nicht an; wohl aber führt der Rezidivstamm B von der zweiten Maus zur Infektion der ersten Maus, wenn sie damit geimpft wird. Hierdurch wird die biologische Verschiedenheit des Rezidiv- und des Ausgangsstammes bewiesen.

Diese Verschiedenheit der Ausgangsstämme und der sog. „serumfesten" Rezidivstämme mußte zur Annahme verschiedener Rezeptoren in dem Ausgangsstamm führen. *Ehrlich* nahm auf Grund der Vererbbarkeit der Serumfestigkeit an, daß die gegen die Antikörper gefestigten Rezidivstämme keine Rezeptoren für die Antikörper besitzen und rechnete diese Rezeptoren zu den „Nutrizeptoren". Die Antikörper werden hiernach, wie die Nahrungsstoffe, von bestimmten Zellkomplexen gebunden und von ihnen assimiliert. Es wird also bei den Rezidivstämmen der für den Ausgangsstamm schädliche trypanozide Anti-

körper in der an ihn gewöhnten Zelle nicht verankert, wie beim Ausgangsstamm; er ist daher wirkungslos.

Neben den Nutrizeptoren, die hauptsächlich der Assimilation dienen, sind in der Parasitenzelle die „Chemorezeptoren“ vorhanden. Ihnen verdankt der Parasit die Fähigkeit, bestimmte Chemikalien zu verankern. Es war gelungen, eine Anzahl chemischer Stoffe aufzufinden, die Heilwirkung bei trypanosomeninfizierten Tieren entfalten. Diese Stoffe haben zu dem Protoplasma der Trypanosomen, das mit bestimmten Gruppierungen — Chemorezeptoren — ausgestattet gedacht werden muß, eine Verwandtschaft. Der Beweis für das Vorhandensein solcher Chemorezeptoren in jeder Zelle wurde durch das Studium der Trypanosomenrassen gefunden, die gegen bestimmte trypanosomentötende Mittel künstlich „fest“ gemacht sind, d. h. nicht mehr durch das betreffende Medikament beeinflußt werden können. Behandelt man nämlich trypanosomeninfizierte Tiere mit nichtheilenden Dosen der verschiedenen Mittel — Arsenikalien, bestimmter Azofarbstoffe (Trypanrot, -blau und -violett) oder gewisser basischer Tryphenylmethanfarbstoffe (Parafuchsin, Methylviolett) —, so werden die nicht durch das Mittel abgetöteten Trypanosomen vor allem dann, wenn man das Verfahren mehrere Male wiederholt, gegen die Wirkung des verwendeten Medikamentes allmählich gefestigt. *Ehrlich* konnte zeigen, daß die Festigkeit dadurch zustande kommt, daß die betreffenden Chemorezeptoren der Parasiten verloren gehen oder eine Aviditätsverminderung zu den entsprechenden Chemikalien erfahren. Das kann durch langsame Gewöhnung (Anpassung, Adaption) oder durch Mutation eintreten. Die Festigung der Trypanosomen gegen Arsenikalien durch längere Behandlung mit steigenden Dosen derselben ist ein Beispiel für die adaptive Arzneifestigkeit, wogegen die einmalige Behandlung trypanosomeninfizierter Tiere mit Farbstoffen der Akridin-, Pyronin- und Oxazinreihe ein Beispiel für die mutative Festigung bietet. Diese Festigung ist spezifisch und kann sich jahrelang bei den Parasitenstämmen erhalten.

Die Vielheit der Chemorezeptoren der Parasiten wurde von *Ehrlich* vor allem bei seinen Studien über Arsenfestigkeit gefunden und bewiesen. *Ehrlich* und *Röhl* ermittelten hierbei, daß ein Parasitenstamm gegen Arsenikalien fest sein kann, aber durch Farbstoffe noch im Tierkörper beeinflußt wird. Umgekehrt wurden Stämme beobachtet, die sich gegen mehrere chemische Körper als fest erwiesen. Besonders wichtig war für diese Studien das Verhalten von Trypanosomenstämmen, die gegen verschiedene Arsenikalien (Atoxyl, Arsenophenylglyzin) durch Vorbehandlung fest gemacht waren. Die atoxylfesten Stämme konnten durch Arsenophenylglyzin beeinflußt werden, während die mit dem letzteren gefestigten Stämme nicht durch Atoxyl beeinflußt werden konnten. Auch andere Arsenobenzole, die den Essigsäurerest enthalten, zeigen ein gleichartiges Verhalten wie das Arsenophenylglyzin. *Ehrlich* nahm deshalb an, daß neben dem Arsenorezeptor der Parasitenzelle noch ein Azetikorezeptor vorhanden sein muß. Hierauf weiter bauend, kam *Ehrlich* zu der Annahme von primären und sekundären haptophoren Gruppen in den chemotherapeutischen Mitteln. So läßt sich die Wirkung des Arsenophenylglyzins auf die atoxylfesten Trypanosomen erklären. Der Arsenorezeptor fehlt bei atoxylfesten Trypanosomen, aber da der Azetikorezeptor vorhanden ist, kann das Arsenophenylglyzin durch die

haptophore Gruppe des Azetikorezeptors an die Parasiten verankert werden, sodaß dann der Arsenrest der Arsenobenzolverbindung — die toxophore Gruppe — die Parasiten vernichten kann. *P. Ehrlich* drückt diese Verankerung der Arsenikalien durch primäre Haptophore und ihre dadurch eintretende toxische Wirkung mit Hilfe der toxophoren Gruppe in einem Bilde sehr plastisch aus: „Der Arzneistoff wird gewissermaßen in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden."

Karrer hat darauf hingewiesen, daß chemisch ganz different konstituierte Verbindungen, z. B. Salizylsäure und die Atophanverbindungen, eine ausgesprochene Organotropie zu gewissen Geweben, z. B. zu den Gelenken, namentlich entzündeten Gelenken, haben. Er hat ferner auf die Bedeutung der salzbildenden Gruppen für die Organotropie hingewiesen. Es sollen hierbei dieselben salzbildenden Gruppen, die bei der Verbindung solcher Stoffe mit Schwermetallen in Frage kommen, auch bei der Verankerung an die Zellen des Körpers in Funktion treten, indem sie zur Bildung innerer Komplexsalze führen. *Karrer* hat daraufhin die Hypothese aufgestellt, daß auch die Fixierung chemotherapeutisch wirksamer Substanzen an die Parasitenzelle nach Analogie der Bildung dieser sogenannten inneren Metallkomplexsalze erfolgt.

Therapia magna sterilisans.

Der Nachweis der Entstehung von arsenfesten, trypanrotfesten und parafuchsinfesten Trypanosomenstämmen durch mehrmalige oder häufige Anwendung eines Mittels führte nun *Ehrlich* logischerweise zur Aufstellung einer, man kann wieder sagen selbstverständlichen Forderung, um eine möglichst rasche und vollständige Heilung, d. h. restlose Befreiung eines infizierten Organismus von den Parasiten herbeizuführen. Es war die Forderung einer **„Therapia magna sterilisans"**. Denn nur auf diese Weise kann es gelingen, die Entstehung der Parasitenstämme, die sich gegen die Wirkung der anzuwendenden chemischen Körper im Laufe einer Behandlung mit mehrmaligen Gaben des betreffenden Mittels festigen, zu verhüten. Die Befreiung des lebenden Körpers von Krankheitserregern mittelst „eines Schlages" wird durch die Auffindung von Mitteln, die optimale Parasitotropie und minimale Organotropie besitzen, ermöglicht. Fast ideale therapeutische Mittel von stärkster Parasitotropie und geringster Organotropie stellen die spezifischen Serumpräparate dar, welche nach Art von „Zauberkugeln" ihren Weg fast allein zu den Mikroben, die zu ihrer Gewinnung benützt wurden und auf die sie also eingestellt sind, suchen und finden. Das Verhältnis der Parasitotropie und Organotropie kann man am einfachsten durch den chemotherapeutischen Quotienten ausdrücken, d. h. das Verhältnis der Dosis curativa zur Dosis toxica bzw. Dosis tolerata. Je kleiner dieser Quotient ist, umso größer ist der Abstand der wirksamen Menge von der schädlichen oder tödlichen Dosis, um so besser ist das Mittel praktisch brauchbar. Durch die Injektion eines derartigen maximal parasitotropen Präparats ist die Möglichkeit gegeben, mittelst einer einzigen Injektion eine Abtötung aller Infektionserreger im infizierten Körper zu erzielen. Die große Gefahr, durch mehrmalige Gaben, die zwar therapeutisch wirken, aber nicht alle Parasiten abtöten (subtherapeutische Dosen), die gegen das betreffende Medikament resistenten Stämme zu erzeugen, wird so vermieden.

Die Therapia magna sterilisans muß naturgemäß ein gewisses Risiko enthalten, denn Mittel, die den lebenden Körper von einem gefährlichen Infektionsstoff befreien sollen, können nicht ungiftig sein und müssen als heroische gelten. Es ist aber bisher in der Medizin kaum ein Mittel bekannt, das starke Wirkungen ohne jede Giftigkeit für den infizierten Körper besäße. *Ehrlich* hat auf das Vorgehen des Chirurgen bei gefährlichen Erkrankungen verwiesen: „Das Vorgehen der modernen Chemotherapie, der es in unzähligen Tierexperimenten gelingt, mit einem Schlage schwerste Infektionen zu heilen, möchte ich in Analogie setzen mit dem Vorgehen des Chirurgen. Dieser entfernt mit seinem Eingriff das Kranke aus dem Körper. Es handelt sich hier wie bei der Chemotherapie um Instrumente, die unter Umständen gefährlich werden können. Aber die Chirurgie verdankt ihre Triumphe dem Prinzip, daß sie ein gewisses Risiko nicht scheut und nicht zu ihrer Devise „primum, ne noceas", sondern „primum, ut proficiatur" gewählt hat. Wenn wir nur die Überzeugung haben — und diese ist durch die Tierversuche gegeben —, daß wir ein wirkliches Heilmittel haben, das Schwererkrankte der Genesung zuführen kann, so scheint es geboten, lieber sich mit einem gewissen Risiko zu belasten, als unter Vermeidung eines solchen den Erfolg zu vereiteln und schließlich den Patienten seinem Schicksal zu überlassen. Natürlich sind das schwierige und wichtige Fragen, und man wird, genau wie es der Chirurg bei der Wahl seiner Operation tut, hierbei ausschließlich die Schwere der Erkrankung entscheidend sein lassen."

Etappenbehandlung.

Bei denjenigen Trypanosomen- und Spirochätenkrankheiten, bei denen sich die Parasiten vorwiegend oder ausschließlich im Blute finden, hat sich dieses Prinzip durchaus bewährt (s. Fig. 116). Aber bei gewissen Trypanosomeninfektionen (Schlafkrankheit, Beschälseuche der Pferde) und namentlich bei der menschlichen Syphilis, bei denen sich die Parasiten in den Drüsen und im Gewebe, auch in Zellen befinden, läßt die Therapia magna sterilisans nicht selten im Stich und wird, zumal sie gefährlich werden kann, durch die **Etappenbehandlung** ersetzt. Das ist dann möglich, wenn eine Festigung der Parasiten, wie z. B. bei den Spirochäten, gar nicht oder nur sehr schwer eintritt. Hier werden kleinere, wirksame Dosen in Intervallen wiederholt gegeben, die eine große gefährliche Operation wird gleichsam durch eine Anzahl kleinerer, aber ungefährlicher ersetzt. Das Beispiel hierfür ist die Behandlung der Syphilis durch Salvarsan- und Quecksilberkuren mit einer größeren Zahl von Injektionen.

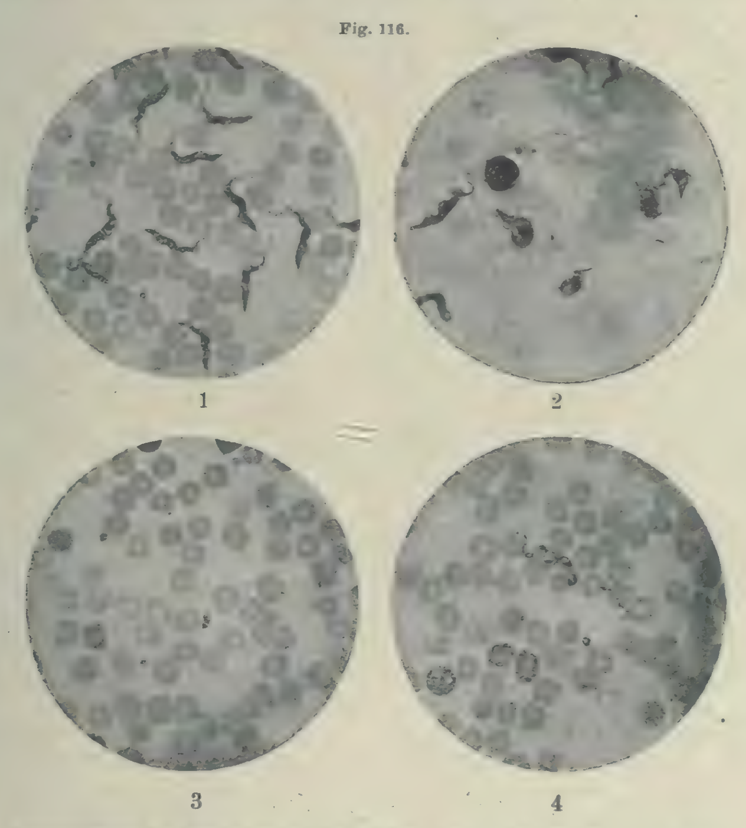
Parasitotropie und Organotropie.

Alle bis jetzt bekannten chemischen Heilmittel haben infolge ihrer nie ganz fehlenden Organotropie Nebenwirkungen, die mehr oder weniger starke Vergiftungserscheinungen des infizierten Organismus bedingen. Das Quecksilber, das Chinin, die Salizylsäure, das Salvarsan haben derartige Nebenwirkungen. Sie unterscheiden sich hierdurch von den bakterientötenden oder giftneutralisierenden spezifischen Serumpräparaten, die bei optimaler Parasitotropie für viele Individuen gar keine Organotropie aufweisen, wenn man von der Serumidiosynkrasie mancher Personen und den dadurch eventuell bedingten Nebenwirkungen absieht.

Die Nebenwirkung der Chemotherapeutika auf den Organismus, d. h. ihre Organotropie, beruht aber nicht allein auf direkter Bindung

der Substanzen an alle möglichen Organe. sondern auch auf physikalisch-chemischen Veränderungen, die sie in der Blutflüssigkeit, in einzelnen Zellen oder Organen hervorrufen, endlich zum Teil auf unvermeidbaren, beim Abbau der Chemikalien oder der durch sie geschädigten Zell- oder Organteile entstehenden Giftstoffe. Denn jeder Organismus sucht sich durch Abwehrvorgänge verschiedener Art, deren Ausdruck eben diese Nebenerscheinungen sind, mit Hilfe seiner vitalen, in letzter Instanz chemischen Kräfte der körperfremden Elemente zu entledigen. Ein typisches Bei-

Fig. 116.



Zugrundegehen der Trypanosomen nach Injektion einer großen Dosis von Salvarsan.
1. Vor der Injektion. – 2. 1 Stunde nach der Injektion. – 3. 2 Stunden nach der Injektion. – 4. 4 Stunden nach der Injektion.

spiel dieser Art bildet die eben erwähnte, nach Injektion artfremden Eiweißes in manchen Fällen eintretende sogenannte Serumkrankheit, die durch den Abbau der körperfremden, an Zellen teilweise gebundenen Proteinkörper zustande kommt.

Es ist beim Aufsuchen von chemotherapeutisch beim Menschen zu verwendenden Mitteln die Aufgabe des Experimentators, die verschiedenen Tierarten mit den betreffenden Parasiten zu infizieren und nun die optimal parasitropen und minimal organotropen Substanzen herauszufinden. Der Abstand der Dosis toxica bzw. der Dosis bene tolerata von der Dosis sterilisans soll mög-

lichst groß sein. Erst wenn die Tierversuche eine genügende experimentelle Grundlage bieten und die relative Unschädlichkeit wirksamer Dosen ergeben haben, kann man Versuche beim Menschen anstellen. Hier muß allerdings von vornherein mit angeborener oder erworbener Überempfindlichkeit gegen die Chemikalien gerechnet werden. Über die Empfindlichkeit von normalen oder mit leichten Erkrankungen behafteten Menschen muß man experimentell durch Vorversuche mit kleinen Dosen Aufschluß zu erhalten versuchen. Menschen mit schweren Organerkrankungen sind aber für solche Vorversuche ungeeignet, da hier die Verteilungsgesetze der Chemikalien geändert sein können. Ehe neue chemotherapeutische Präparate für die allgemeine ärztliche Behandlung freigegeben werden können, müssen in Krankenhäusern, in denen eine genaue Beobachtung der Kranken möglich ist, ausreichende Erfahrungen über die Dosierung, die Indikationen und Kontraindikationen der Anwendung sowie über die Art und Folgen der Nebenwirkungen gesammelt werden.

Die Organotropie chemischer Mittel kann jedoch unter Umständen auch therapeutisch ausgenützt werden. Dies ist dann der Fall, wenn es sich um Infektionskrankheiten handelt, deren Erreger eine gewisse Verwandtschaft zu bestimmten Zellarten, Zellkomplexen oder Organen aufweisen. Bei derartigen Erkrankungen wird man versuchen müssen, wirksame chemische Stoffe aufzufinden, die dieselben Affinitäten im Organismus besitzen wie die Krankheitskeime. Ein Beispiel hierfür bildet die Salizylsäure, die, wie sich durch Tierversuche nachweisen läßt, beim akuten Gelenkrheumatismus in den erkrankten Gelenken angereichert wird und dadurch eine Beeinflussung der dort ansässigen Krankheitserreger bewirkt. Dasselbe gilt nach den Untersuchungen *Morgenroths* für die antimalarische Wirkung des Chinins, das ebenso wie die Plasmodien eine besondere Affinität zu den roten Blutkörperchen besitzt und daher in diesen angereichert wird, sodaß es die ausschwärmenden Sporozoiten an ihrem Eindringen in die Erythrozyten hindert (Repulsionstheorie).

Wirkungsprüfung chemotherapeutischer Mittel.

Bei der experimentellen Prüfung chemotherapeutisch wirksamer Substanzen kann man in zweifacher Weise vorgehen, indem man entweder die zu prüfenden Substanzen mit den Parasiten in vitro mischt und den Versuch sich im Reagenzglase abspielen läßt, oder aber indem man die Substanzen im infizierten Tiere auf die Parasiten wirken läßt. Wider Erwarten gehen nun beide Versuche keineswegs parallel. Es kommen vielmehr, wie die Trypanosomenstudien gezeigt haben, vier Möglichkeiten in Frage.

Es kann erstens beobachtet werden, daß eine im Reagenzglas stark auf Parasiten wirkende Substanz im lebenden infizierten Körper gar keine Wirkung entfaltet. Die im Reagenzglase in stärksten Verdünnungen Krankheitserreger abtötenden Mittel, z. B. Phenol, Sublimat, Kresol etc., beeinflussen die von denselben Mikroorganismen hervorgerufenen Infektionsprozesse auch in großen, gerade erträglichen Dosen fast gar nicht. Nach *Ehrlich* ist dieses Verhalten leicht zu verstehen, wenn wir daran denken, daß die Organotropie dieser Mittel unverhältnismäßig viel größer ist als ihre Parasitotropie.

Der zweite Fall ist der für viele chemische Körper zutreffende, daß die geprüfte Substanz im Reagenzglase keine Wirkung auf die Parasiten besitzt und sich ebenso im Tierkörper verhält. Wir präzi-

sieren mit *Ehrlich* das chemotherapeutische Verhalten eines solchen Körpers dahin, daß er keine Rezeptoren bei den untersuchten Parasiten findet und infolgedessen aparasitotrop ist. Solche Körper können natürlich organotrop sein.

Im dritten Fall beeinflußt das betreffende chemische Präparat gewisse Krankheitserreger sowohl im Reagenzglas als auch innerhalb des infizierten Organismus. Diese Art der Wirkung finden wir z. B. bei den von *Morgenroth* geprüften Chininderivaten, so beim Äthylhydrokuprein (Optochin), das Pneumokokken noch in starker Verdünnung in vitro und in vivo abtötet. Hier handelt es sich um einen besonderen Fall der Chemotherapie, den man am besten als „innere Desinfektion" oder „Gewebsdesinfektion" bezeichnet. Ganz sichere chemotherapeutische Erfolge sind mit den auch in vitro wirkenden Mitteln bisher nicht erzielt worden.

Der vierte und, wie *Ehrlich* mit Recht hervorhebt, wichtigste Fall ist der, daß die im infizierten Körper in starken Verdünnungen auf die Infektionserreger wirkende Substanz selbst in konzentrierter Form im Reagenzglase die Parasiten gar nicht beeinflußt. Dieses paradoxe Phänomen wird vielfach durch die an den eingeführten Heilsubstanzen sich vollziehenden Reduktions- oder Oxydationsvorgänge, die sich innerhalb des Körpers abspielen, bedingt. Das Atoxyl z. B. hat auf die Trypanosomen der Schlafkrankheit in vitro gar keine Wirkung, bringt aber, wie *R. Koch* zeigte, beim schlafkranken Menschen innerhalb weniger Stunden die Parasiten in Blut und Drüsen zum Verschwinden. Es wird, wie *Ehrlich* annimmt, im menschlichen und tierischen Körper reduziert, wobei das Arsen aus der fünfwertigen Form des Atoxyls in die dreiwertige Form übergeführt wird. *Ehrlich* drückt den sich daraus ergebenden therapeutischen Effekt so aus: „Der Arsenorezeptor des Trypanosoma ist nur auf dreiwertige Arsenradikale eingestellt und daher nicht imstande, auch fünfwertige Arsenradikale an sich zu reißen."

Aber außer diesen direkten Heileffekten, wobei die in vitro unwirksamen Verbindungen reduziert werden und sich mit den Rezeptoren der Parasiten verbinden und die letzteren abtöten, können noch andere indirekte Wirkungen der Chemikalien im Tierkörper bedeutungsvoll werden. Viele Chemikalien wirken nämlich gar nicht direkt abtötend, sondern sie beeinflussen nur die Vermehrungsfähigkeit der Parasiten. Das ist im Reagenzglasversuch, wo vielfach (z. B. bei Trypanosomen) keine nennenswerte Vermehrung erfolgt, nicht zu erkennen. Aber im lebenden Organismus wird bei einem durch Parasiten von sehr beschränkter Lebensdauer hervorgerufenen Infektionsprozeß die Aufhebung der Vermehrungsfähigkeit eine Abtötung aller Parasiten zur Folge haben. Denn wenn wir es mit Infektionserregern zu tun haben, die keine Dauerformen bilden, so wird der Körper von den Parasiten befreit, sobald diese sich nicht mehr vermehren können und daher absterben. Eine solche innere Desinfektion durch Mittel, die an den Chromidialapparat der Parasiten verankert werden und so eine Proliferation unmöglich machen, wird z. B. wahrscheinlich bei den Trypanosomen durch bestimmte basische Anilinfarbstoffe bewirkt. Hieran läßt sich erkennen, daß die für die verschiedenen Chemikalien einpassenden Chemorezeptoren in der Parasitenzelle örtlich getrennt vorhanden sein können. Die in der verschiedensten Weise durch Entwicklungshemmung indirekt wirkenden Mittel bieten den Vorteil, daß sie nur in kleinen

Dosen angewandt zu werden brauchen. Durch die neueren Untersuchungen mit einer Anzahl von Silber- und Quecksilberverbindungen, die *Kolle* und *Ritz* bei syphilitischen Kaninchen anwandten, wird es z. B. sehr wahrscheinlich gemacht, daß auf einer solchen indirekten Wirkung des Quecksilbers die Heilkraft dieses Metalls bei der menschlichen Syphilis beruht. Das Quecksilber, ein allgemeines Protoplasmagift, wird im ganzen Körper wahrscheinlich als Eiweiß-Quecksilberverbindung verteilt und findet sich bei genügender Dosierung in allen Geweben und Flüssigkeiten in solcher Menge vor, daß die Vermehrung der Spirochaeta pallida unmöglich ist. Infolgedessen kommt es zu einem allmählichen, durch Erreichen des natürlichen Alters bedingten Absterben der Spirochäten und damit einhergehend zur Heilung der Krankheit. Außer dieser entwicklungshemmenden Eigenschaft hat aber das Quecksilber in den kleinen therapeutisch üblichen Dosen offenbar auch eine protoplasmaaktivierende Wirkung auf die Zellen des Organismus, die sich in einer Steigerung der Abwehrkräfte des erkrankten Körpers dokumentiert. Andere Metalle scheinen sich ähnlich zu verhalten, z. B. das Silber mit seinen Verbindungen, das an therapeutischer Wirksamkeit beim Kaninchen das Quecksilber übertrifft, weil es in Dosierungen, die wenig giftig sind, wirksam ist. Auch für diesen Fall der indirekten Wirkung durch Aufhebung der Vermehrungsfähigkeit der Parasiten und der Stimulierung der Abwehrkräfte des Organismus gilt die Wichtigkeit der Ermittlung des chemotherapeutischen Index. Eine direkte spirochätentötende Wirkung läßt sich, wie *Kolle* und *Ritz* bei Kaninchensyphilis nachwiesen, bei den bisher bekannten Quecksilberverbindungen nicht feststellen.

Offenbar wirkt auch das neuerdings von *Sazerac* und *Levaditi* auf Grund von Tierversuchen in die Syphilistherapie eingeführte weinsaure Wismuth (Kalium-Natrium-Wismuttartrat), das unter dem Namen Trepol im Handel ist, nicht direkt abtötend auf die Syphilisspirochäten, sondern entwicklungshemmend. Dafür spricht vor allen Dingen das außerordentlich langsame Verschwinden der Spirochäten aus den nur allmählich sich zurückbildenden Krankheitsprodukten. Bemerkenswert ist ferner, daß im Kaninchenversuch nach Trepol-Behandlung häufig Reindurationen der fast völlig oder völlig geheilten Schanker mit frischer Spirochätenvermehrung beobachtet werden *(Kolle)*.

Chemotherapie und Antikörperbildung.

Bei der Wirkung vieler Chemikalien spielt neben der direkten Beeinflussung der Parasiten noch die infolge der Abtötung vieler Parasiten vom infizierten Körper ausgehende Reaktion eine Rolle. Sobald die Chemikalien einen Teil der Parasiten abgetötet haben, kommt es unter bestimmten Bedingungen zur Antikörperbildung. Die Erfahrung zeigt, daß dieser Reaktionsvorgang des Körpers nur dann in genügender Intensität ausgelöst wird, wenn der Körper innerhalb kurzer Zeit mit den aus den abgetöteten Parasiten stammenden Stoffen überschwemmt wird. Man bezeichnet dies nach *Ehrlich* als „Ictus immunisatorius.“ Eine Vorbedingung für den Erfolg dieses Immunisierungsschlages würde also das Vorhandensein einer genügenden Menge von Parasiten im infizierten Körper sein. Bei den mit einer Krisis endigenden Infektionskrankheiten wird dieser Ictus immunisatorius von dem Körper selbst häufig ohne therapeutische Maßnahmen herbeigeführt. Neben der Anregung der spezifischen Antikörperreaktion

durch die Chemotherapeutika müssen wir auch die Auslösung von anderen, die Mikroben schädigenden oder vernichtenden nichtspezifischen Reaktionsprodukten annehmen. Das wird durch die Tatsache bewiesen, daß sich die Therapia magna sterilisans bei manchen Krankheiten nur solange erzielen läßt, als der Körper imstande ist, die zur Heilung nötigen Stoffe zu liefern. In diesem Sinne müssen die Chemotherapeutika, soweit sie Heilmittel im biologischen Sinne sind. d. h. zur Sterilisierung des infizierten Körpers führen, nicht nur direkt auf die Parasiten wirken. sondern auch indirekt durch Vermittlung von Zellen, die sie zwecks endgültiger Vernichtung der Infektionserreger reizen bzw. aktivieren.

Werden die für eine Therapia magna sterilisans geeigneten Medikamente in zu kleinen, nicht völlig sterilisierenden, sogenannten subtherapeutischen Dosen gegeben, so stellt sich häufig ein paradoxes Phänomen ein, das *Ehrlich* als „Konträreffekt" bezeichnet hat. Man hat hierunter die Erscheinung zu verstehen, daß die in vitro stark wirksamen Substanzen in vivo nicht nur keine Wirkung zeigen, sondern sogar eine Vermehrung der Parasiten bedingen. Die kleine, zur Abtötung nicht ausreichende Menge wirkt nicht als Gift, sondern als Reiz und führt so eine erhöhte Lebenstätigkeit der Parasiten herbei.

Die Richtigkeit dieser Theorien kann experimentell und klinisch bestätigt werden. Bei infizierten Tieren, die mit untertherapeutischen Dosen von Heilmitteln behandelt werden, tritt eine Vermehrung, verstärkte Beweglichkeit und Entfaltung pathogener Wirkungen z. B. der Trypanosomen und Spirochäten zutage. Klinisch äußert sich das in erhöhtem Fieber, Allgemeinwirkungen oder lokalen Gewebsreaktionen.

Die scharfsinnigen theoretischen Überlegungen *Ehrlichs* und seine darauf aufgebauten Versuche geben der wissenschaftlichen Chemotherapie auch Richtlinien für die Zukunft. Man muß bei dem Suchen nach spezifischen Mitteln die für jeden Parasiten eigenartigen, d. h. spezifischen, primär verankernden Gruppen. die vermöge eines spezifischen, auf die betreffende Parasitenart gerichteten Rezeptorenapparates bestimmte chemische Körper an die Parasiten heranbringen, ausfindig machen. Wie *Ehrlich* bei Untersuchung substituierter Arsenverbindungen fand, ist z. B. der Azetikorezeptor die auf Trypanosomen, der Jodorezeptor die auf Spirillen eingestellte Substituente. „Derartige Gruppierungen, die einen spezifischen, d. h. auf eine bestimmte Parasitengruppe gerichteten Rezeptorenapparat besitzen, ausfindig zu machen, ist Wesen und Inhalt der Erforschung der therapeutischen Biologie der Parasiten. Der Chemotherapeut muß zielen lernen, d. h. eben für jede Therapie diese Nebengruppierungen finden, mit deren Hilfe man ein bestimmtes therapeutisches Radikal — z. B. den Arsenrest — den betreffenden Parasiten implantieren kann."

Damit war aber auch die Möglichkeit gegeben, die bei gewissen Infektionen als wirksam erkannten Grundsubstanzen einer zielbewußten Variation durch Einführung von Substituenten zu unterwerfen. Wenn wir auch noch nicht in der Lage sind, hierfür allgemein gültige Gesetze aufzustellen, so sind doch für gewisse Einzelfälle, worauf beim Salvarsan noch eingegangen wird, Regeln gefunden. Wir wissen z. B. von der Wirkung der Arsenobenzole auf Trypanosomen und Spirochäten, daß die Methylierung gewisser Substituentien dystherapeutisch

wirkt, d. h. es vermindert sich die Parasitotropie, verglichen mit der Organotropie. Die Einführung des Formaldehydsulfoxylrestes z. B. in das Salvarsanmolekül aber wirkt, wie die verminderte Giftigkeit des Neosalvarsans im Vergleich mit Altsalvarsan zeigt, entgiftend auf die Arsenobenzole ein, ebenso, wie die Einführung des Essigsäureradikals die Giftigkeit vermindert. Da diese Verbindungen aber sehr oxydabel sind (Arsazetin), können sie wieder giftiger werden. Reduktion wirkt partial die Giftigkeit erhöhend, weil ungesättigte Valenzen entstehen. Aus der relativ unaggressiven Kohlensäure (CO_2) wird z. B. durch Reduktion das giftige Kohlenoxyd (CO).

Die Wirkung der verschiedenen chemotherapeutischen Mittel wird man um so vollkommener verstehen, je mehr man sich über die Wirkungen des infizierten Organismus auf die einverleibten chemischen Verbindungen klar wird. Der Körper sucht alle körperfremden Stoffe, soweit sie giftig wirken, möglichst unschädlich zu machen. Nach *Kobert* (zitiert nach *Schwenk*) geschieht das z. B. nach intravenöser Einverleibung meistens auf drei Wegen:

1. die injizierte Substanz wird unverändert wieder ausgeschieden;
2. die chemische Substanz wird durch relative Bindung in bestimmten Organen fixiert, wobei schwerlösliche Verbindungen entstehen, die nur allmählich in jeweils geringen Mengen und Konzentrationen in Blut und Säfte gelangen. In diesem Falle wird also ein Depot des Chemotherapeutikums in einem Organ, zu dem die Substanz Tropie hat, erzielt;
3. die injizierten Substanzen werden, wenn sie stark giftig sind, in mehr oder weniger ungiftige lösliche Körper verwandelt, die durch die Nieren ausgeschieden werden. Dies geschieht meistens durch Oxydations- oder Reduktionsvorgänge. Neben diesen chemischen Prozessen spielen aber auch physikalisch-chemische Vorgänge nach Art der Flockung der Kolloide, z. B. durch Kochsalz, eine Rolle.

Viele gelungene Versuche sprechen dafür, daß durch Kombination verschiedener Mittel mit verschiedenen Angriffspunkten an den Parasiten einerseits und an den Organen des infizierten Körpers andrerseits sich ein gesteigerter, potenzierter Effekt bei verminderter Giftigkeit erzielen läßt. Pharmakologisch ist das Gleiche von *E. Bürgi* für die Narkotika gefunden. Es wird so aller Voraussicht nach gelingen, bei verschiedenen Infektionskrankheiten spezifisch parasitotrope Mittel mit minimaler Organotropie zu erhalten, wie wir sie bisher in den spezifischen Serumpräparaten kennen gelernt haben, deren spezifischen Substanzen fast jede Organotropie fehlt, und in dem Salvarsan, das nur in geringem Grade organotrop wirkt und deshalb für den Körper bei starker Parasitotropie relativ ungiftig ist.

Übertragung dieser Prinzipien auf die Arsenreihe.

Daß es durch heuristische Verwertung dieser Theorien tatsächlich gelingt, statt des langwierigen und nicht immer oder nur zufällig zum Erfolge führenden Weges der Empirie den zielbewußten und den Zweck erreichenden Weg des Experimentes zu gehen und so neue Bahnen für die chemische Synthese wirksamer Körper zu schaffen, hat *Ehrlich* durch seine klassischen Arbeiten über das Salvarsan bewiesen. Da die Art und Weise, wie es durch systematisches Arbeiten gelang, ein spezifisch wirksames Präparat mit der Eigenschaft der maximalen Parasito-

tropie bei minimaler Organotropie herzustellen, von grundlegender Bedeutung für die Weiterentwicklung der Chemotherapie ist, so sei sie durch eine kurze Skizzierung des Weges, den *Ehrlich* bei der Auffindung des Präparates „**Salvarsan**" verfolgte, erläutert.

Den Ausgangspunkt der chemisch-biologischen Untersuchungen bildete das Atoxyl, das durch Schmelzen von Anilin mit Arsensäure gewonnen wird. *Béchamp* hielt den dadurch entstehenden Körper für Arsensäureanilid:

$$(HO)_2(O{=})As{-}NH{-}C_6H_5$$

Dieses Arsenpräparat hat starke trypanosomentötende Eigenschaften, daneben aber eine große Affinität zu bestimmten edlen Nervengebieten, namentlich dem Nervus opticus. Diese Organotropie gab Veranlassung, das für die Bekämpfung der Schlafkrankheit so wertvolle Medikament nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden, weil es bei einem gewissen Prozentsatz der Behandelten zur Erblindung führt.

Das Atoxyl entfaltet auch gegenüber den Spirochäten starke Wirkung. Nachdem durch *Uhlenhuth, Breinl* und *Kinghorn* diese wichtige Tatsache festgestellt war, konnte von diesem Mittel weiter ausgegangen werden. Zunächst fanden *Uhlenhuth* und *Manteufel* im atoxylsauren Quecksilber eine Substanz, die nicht nur auf die Hühnerspirochäten, sondern auch auf die Spirochaeta pallida im Kaninchenkörper wie beim Menschen starke spirillozide Wirkungen entfaltet. Als aber *Ehrlich* und *Bertheim* die Konstitution des Atoxyls erkannt und festgestellt hatten, daß es nicht das Arsensäureanilid, sondern das Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure

$$NH_2{-}C_6H_4{-}As(ONa)(=O)(OH)$$

ist, konnte *Ehrlich* zielbewußt versuchen, von dem Atoxyl aus zu weniger organotropen, dafür aber stärker parasitotropen Körpern zu gelangen. Denn das Atoxyl erwies sich als eine sehr beständige und doch stark reaktionsfähige Substanz.

Ehrlich beschritt um das therapeutisch-biologische Problem zu lösen, den Weg der chemischen Synthese, und ging von dem von ihm als wirksam erkannten Prinzip aus, „am Arsenrest des Präparates zu giften und am Benzolring", in den er Substituenten auf Umwegen einführte, „zu entgiften". Er nahm solche Substituenten, die nach den Grundlinien der Chemotherapie bezweckten, die Toxizität für den infizierten Körper herabzusetzen, andrerseits aber die parasitentötende Wirkung zu erhöhen und gleichzeitig das Präparat dadurch haltbarer oder leichter löslich zu machen. Auf diesem Wege, den wir mit *Ehrlich*schen Worten kurz skizzieren wollen, wurde das Präparat Nr. 606 oder „Salvarsan", das Dioxydiamidoarsenobenzol, gefunden,

das neben dem Quecksilber das wichtigste therapeutische Agens gegenüber dem Syphiliserreger ist.

Herstellung des Salvarsans.

„Man kann diese Substanz herstellen, indem man vom Atoxyl ausgeht, aber es ist ein langer und schwieriger Weg bis zum Ziel. Die erste Etappe auf diesem Wege ist die p-Oxyphenylarsinsäure, die auf zweierlei Art hergestellt werden kann, entweder indem das Atoxyl durch Behandlung mit salpetriger Säure in die p-Diazophenylarsinsäure übergeführt und aus dieser dann durch Umkochen die p-Oxyphenylarsinsäure gewonnen wird, oder aber, wie die Höchster Farbwerke gefunden haben, durch Einführung von Arsensäure in Phenol.

Behandelt man nun die p-Oxyphenylarsinsäure in geeigneter Weise mit Salpetersäure, so lassen sich je nach den gewählten Bedingungen ein oder zwei Nitroreste in die Substanz einführen. Zur Herstellung von Salvarsan dient die Mono-Nitroverbindung; sie stellt ihrer Gruppierung nach eine Metanitro-p-oxyphenylarsinsäure dar, in ihr befindet sich die NO_2-Gruppe in Orthostellung zum Hydroxyl. Es ist mithin diese Substanz als ein Abkömmling eines Orthonitrophenols aufzufassen.

Durch fortschreitende Reduktion dieser Substanz gelangt man zum Dioxydiamidoarsenobenzol. Es gelingt, diesen Prozeß so zu leiten, daß verschiedene Zwischenprodukte faßbar sind, als deren erstes unter dem Einfluß gelinder Reduktionsmittel die p-Oxyamidophenylarsinsäure entsteht. Es ist dies eine Substanz, die leichtlösliche Salze bildet; sie enthält noch den fünfwertigen Arsenrest und ist relativ ungiftig. Durch einen weiteren Reduktionsakt gelingt es, die zweite Reduktionsstufe, das p-Oxyamidophenylarsenoxyd, zu gewinnen, das dann durch einen dritten Akt in die Arsenoverbindung, die das Präparat 606 darstellt, übergeführt werden kann."

Folgendes Schema gibt die Formeln der hier geschilderten Verbindungen wieder:

As(=O)(OH)(OH) — Benzolring — NH_2

Paramidophenylarsinsäure.
I.

As(=O)(OH)(OH) — Benzolring — N=N—OH; resp. deren Anhydrid: As(=O)(OH)—O— … N=N—

p-Diazophenylarsinsäure.
II.

As(=O)(OH)(OH) — Benzolring — OH

Paraoxyphenylarsinsäure.
III.

As(=O)(OH)(OH) — Benzolring (NO_2) — OH

Metanitro-p-oxyphenylarsinsäure.
IV.

As(=O)(OH)(OH) — Benzolring (NH_2) — OH

Metamido-p-oxyphenylarsinsäure.
V.

As=O — Benzolring (NH_2) — OH

Metamido-p-oxyphenylarsinoxyd.
VI.

As=As; H-Cl-NH_2 / NH_2HCl; OH / OH

Dioxydiamidoarsenobenzol=Salvarsan.
VII.

Nachdem von *Benda* ein technisch brauchbares Verfahren zur Darstellung der für die Gewinnung der Salvarsanpräparate notwendigen Nitrooxy-Phenylarsinsäure gefunden war, konnten die von *Ehrlich* und *Bertheim* hergestellten und von *Ehrlich* erprobten Arsenoverbindungen im großen dargestellt werden.

Nach den ausgedehnten Untersuchungen *Ehrlichs* ist der dreiwertige Arsenrest in letzter Instanz derjenige Teil der Verbindung, der die Parasiten, in diesem Falle die Spirochäten, abtötet.

Spezifische Eigenschaften des Salvarsans.

Das Salvarsan hat sich als ein Spezifikum von kaum geahnter Wirksamkeit nicht nur bei den akuten, sondern auch bei chronischen tierischen und menschlichen Spirochätenkrankheiten, wie der experimentellen Syphilis des Kaninchens, der Frambösie und der menschlichen Syphilis, bewährt. Große Schanker, ausgedehnte Veränderungen der Haut und Drüsenschwellungen können durch eine einmalige Injektion zur Heilung gebracht werden (Taf. 75). Schon 24 bis 48 Stunden nach der Injektion einer genügend großen Dosis verschwinden die Spirochäten aus den Krankheitsprodukten, die innerhalb einiger Wochen zurückgehen. Es hat den Anschein, als ob bei vielen Fällen menschlicher Syphilis, bei denen das Mittel in der richtigen Art und im richtigen Zeitpunkte angewandt wurde, die Therapia magna sterilisans hiermit erreicht wird. Es wäre allerdings verfrüht, über den Prozentsatz der Dauerheilungen einer Krankheit, wie der Syphilis, schon jetzt ein abschließendes Urteil abzugeben. Die Zeit, die seit der allgemeinen Anwendung des Salvarsans bei Syphilitikern verstrichen ist, ist zu kurz. Aber es steht doch schon fest, daß zahlreiche Syphilitiker durch eine einmalige Injektion oder eine Anzahl Einspritzungen von allen Krankheitserscheinungen befreit sind, ohne daß Rezidive aufgetreten wären. In sehr vielen Fällen sind bei den mit einem syphilitischen Primäraffekt Behafteten nach der Salvarsanbehandlung die Sekundärerscheinungen und die *Wassermann*sche Reaktion ausgeblieben. Bei einem Prozentsatz der Behandelten sind allerdings Rezidive beobachtet worden, und die *Wassermann*sche Reaktion ist positiv geworden. Vielleicht ist es deshalb notwendig, in schweren Fällen und bei Rezidiven größere Dosen zu injizieren. Damit kann allerdings ein Risiko verbunden sein, das der Arzt von Fall zu Fall und unter Ausschluß ungeeigneter Fälle (schwere Gefäß- und Organveränderungen, namentlich des Nervensystems) abwägen muß.

Die Frage, ob mit Salvarsan eine Dauerheilung der Syphilisinfektion, d. h. eine völlige Befreiung des infizierten Körpers von den Spirochäten erzielt werden kann, hat das größte praktische Interesse. Als sicherer Beweis für die gelungene Sterilisatio magna kann die Reinfektion mit typischem Primäraffekt gelten. Seit der Einführung des Salvarsans sind solche Reinfektionen bei Syphilitikern, die mit Salvarsan behandelt waren, vielfach beobachtet worden. Da aber vor allem die Ermittlung des vom Momente der Infektion an gerechneten Zeitabschnittes, innerhalb dessen die Sterilisation Aussicht auf Erfolg hat, für das therapeutische Handeln von Wichtigkeit ist, hat *Kolle* durch den Tierversuch diesen Zeitpunkt näher präzisiert. Die mit Syphilisvirus infizierten Kaninchen wurden 3, 15, 30, 45, 60 beziehungsweise 90 Tage nach der Infektion einer Salvarsankur mit 3 großen, sicher erträglichen Dosen unterworfen; am 130. Tage nach der Infektion

erfolgte dann die Reinfektion. Als Resultat dieser Versuche ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß sich von den mit Spirochaeta pallida infizierten Kaninchen in den ersten 2—3 Wochen durch drei Injektionen fast 100% heilen ließen; der Infektionserreger wurde hier durch das Salvarsan beseitigt. Die geheilten Tiere verhielten sich, da keine Immunität nach der Infektion zurückbleibt, wie ein gesundes Tier, d. h. die erneute Zufuhr syphilitischen Virus bewirkte einen in Größe und Spirochätengehalt typischen Primäraffekt. Je längere Zeiträume nach der Infektion bis zum Beginn der Behandlung vergehen, desto geringer wird im Tierversuch der Prozentsatz der positiven Reinfektionen. Vom 60. Tage ab hörte die Möglichkeit der Reinfektion unter den geschilderten Bedingungen überhaupt auf. Dann ist also die Syphilis nicht geheilt, das Kaninchen ist vielmehr latent syphilitisch und befindet sich im Stadium der Infektionsimmunität (s. S. 83). Bei der Syphilis ist nämlich Immunität gegen Neuinfektion identisch mit latenter oder manifester Infektion, also nicht gleichbedeutend mit der wahren Immunität, wie sie sich bei anderen Infektionskrankheiten ausbildet und auch nach Verschwinden der Krankheitserreger aus dem Organismus zurückzubleiben pflegt. Das mit Syphilis infizierte Kaninchen ist wie der mit Syphilis infizierte Mensch gegen Neuinfektionen unempfänglich. Mit dieser Tatsache steht nicht im Widerspruch, daß beide gegen manifeste Rezidive ihrer eigenen Spirochäten nicht geschützt sind. Rückfälle bleiben nur so lange aus, als sich die Abwehrkräfte des infizierten Körpers und die Angriffskräfte der Spirochäten das Gleichgewicht halten: tritt Dekompensation der Abwehrkräfte ein, so kommt es zum Rezidiv. Die mitgeteilten Versuche *Kolle*s sind ein experimenteller Beweis für die Bedeutung des Salvarsans in der Frühperiode der Syphilis und die Möglichkeit der „Sterilisatio magna“ des frisch infizierten Syphilitikers durch Salvarsan in einem hohen Prozentsatz der Fälle.

Bezüglich der trotz Salvarsanbehandlung bei Syphilitikern auftretenden Rezidive hat *Wechselmann* darauf hingewiesen, daß es sich hierbei vielfach um lokale Rezidive an Orten handelt, an denen infolge mangelhafter Gefäßversorgung die dort oft gerade sehr zahlreichen Spirochäten von dem Mittel nicht genügend getroffen werden. Zu den schlecht vaskularisierten Geweben gehören z. B. die meisten Nerven — vor allem der Optikus. Es kann kein Zweifel sein, daß viele angebliche Schädigungen des Nervus acusticus und anderer Gehirnnerven durch Salvarsan weiter nichts waren, als Reaktionen von aktiven Spirochätenherden bzw. deren Rezidiven, sog. Neurorezidive. Diese unter dem Einflusse der medikamentösen Behandlung, und zwar infolge Zerfalls der Spirochäten, eintretenden entzündlichen Reaktionen syphilitischer Gewebe sind als sog. *Herxheimer*sche Reaktion auch bei den syphilitischen Hauterkrankungen als Begleiterscheinung der Salvarsanbehandlung fast konstant zu beobachten.

Dagegen scheinen bei manchen besonders arsenempfindlichen Individuen Hirnödem, Ikterus, komatöse Zustände und Blasenstörungen als direkte Giftwirkungen des Salvarsans vorzukommen. Durch kleinere, öfter wiederholte Salvarsaninjektionen lassen sie sich vermeiden.

Das Salvarsan, das von den Höchster Farbwerken im großen hergestellt und abgegeben wird, entfaltet gegenüber allen pathogenen Spirochäten (Hühnerspirochäten, Rekurrens- und Syphilisspirochäten), mit Aus-

nahme der Spirochäten der *Weil*schen Krankheit und des Gelbfiebers eine starke Wirkung. Bei Kaninchensyphilis läßt sich die Wirkung experimentell genau feststellen und mikroskopisch an den Schankern verfolgen. Nach *Wechselmann* und *Hata* beträgt die Heildosis bei Kaninchen 0·04 bis 0·01 *g*, wie folgende Tabelle erkennen läßt:

Resultate der Heilversuche bei Kaninchensyphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Einmalige intravenöse Injektion.

Dosis pro *kg*	Verhältnis zur Dosis tolerata	Spirochäten verschwinden binnen	Vollständige Heilung (falls ohne Komplikation)
0·04 *g*	1 : 2·5	24 Stunden	2—3 Wochen
0·03 „	1 : 3	24 „	2—3 „
0·02 „	1 : 5	24 „	2—3 „
0·015 „	1 : 7	24 „	2—3 „
0·01 „	1 : 10	2 Tagen	2—3 „
0·0075 *g*	1 : 14	2—3 Tagen	2—3 Wochen (Rezidiv)
0·005 „	1 : 20	2—3 „	3—4 „ (Rezidiv)
0·004 *g*	1 : 25	nach 30 Tagen noch nicht verschwunden	nicht geheilt
0·003 „	1 : 30		

Über die Anwendungsweise des Salvarsans sei noch kurz bemerkt, daß nach der jeder Packung beigefügten Gebrauchsanweisung der Fabrik das Präparat sogleich nach Öffnung des Gläschens verwendet werden muß, weil es bei Luftzutritt ziemlich rasch der Zersetzung anheimfällt. Es wird mit sterilem Wasser verrieben und in alkalischer oder neutraler, nicht etwa in saurer Lösung eingespritzt. Die intravenöse Einverleibung bietet vor der intramuskulären den Vorteil, daß keine lokalen Reizungen der Muskeln und Nerven entstehen. Die Resorption erfolgt bei der intramuskulären Injektion dagegen nicht sehr rasch; es kommt vielmehr zur Bildung von Depots, die an sich für die Dauerwirkung von großer Bedeutung sein kann. Die subkutane Injektion kommt nicht in Frage, weil die lokalen Reizwirkungen zu groß sind. Die Kranken müssen sich 24 Stunden nach der Injektion ruhig, am besten bei Bettruhe halten. Es muß von Fall zu Fall und auf Grund weiterer Erfahrungen entschieden werden, ob die intravenöse oder die intramuskuläre Injektion anzuwenden ist.

Wirkungsweise der Arsenobenzole.

Die Arsenobenzole haben offenbar eine direkt parasitizide Wirkung, weil sie direkt an die Spirochäten verankert werden (*Dale* und *Rothermundt*). Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, verschwinden die Spirochäten beim Kaninchen wie beim Menschen innerhalb 24 bis 48 Stunden nach der Injektion einer wirksamen Salvarsandosis aus den Krankheitsprodukten. Je größer die angewandte Dosis, desto schneller werden die Krankheitsprodukte spirochätenfrei. Daneben kommt aber therapeutisch eine indirekte, Antikörperbildung auslösende Wirkung der Arsenobenzolderivate in Betracht.

Als ein weiterer Beweis für die spezifische Wirkung des Salvarsans wird die Beeinflussung der *Wassermann*schen Reaktion angesehen. Bei einem großen Prozentsatz der Luiker mit positiver Reaktion wird diese durch das Salvarsan rasch zum Verschwinden gebracht. Wiederholte serumdiagnostische Untersuchung und genaue klinische Beobachtung können erst zeigen, ob durch die Anwendung des

Präparates ein dauernder Erfolg erzielt wird. Bei einem gewissen, allerdings nicht großen Prozentsatz der Fälle wird die durch das Salvarsan negativ gewordene Reaktion aber wieder positiv, was mit dem Auftreten eines manifesten Rezidives in Parallele zu setzen ist. In diesem Falle war die Zahl der Spirochäten nur so stark verringert, daß die positive Reaktion nicht mehr ausgelöst werden konnte. Sobald die Spirochäten wieder anfangen sich zu vermehren, treten manifeste Rezidive und positive Reaktion auf.

Daß bei der Wirkung des im richtigen Momente und in genügender Dosis angewandten Salvarsans auch der Ictus immunisatorius eine Rolle spielt, geht aus verschiedenen Beobachtungen hervor, die für das Auftreten von Antikörpern bei den mit Salvarsan Behandelten sprechen. Das Serum und die Milch stillender Frauen enthalten Heilkörper für die Syphilisinfektion. Diese spezifischen Lues-Antikörper treten offenbar nur dann in größerer Menge im Blute der Syphilitiker auf, wenn große Mengen von Spirochäten auf einmal abgetötet werden und so den Körper gewissermaßen mit den Stoffen ihrer Leibessubstanz überschwemmen.

Nach *Ehrlich* muß das Salvarsan für bestimmte Fälle als dem Quecksilber überlegen betrachtet werden, und zwar hauptsächlich zunächst bei den gegen Quecksilber refraktären Kranken. Zu diesen gehören „1. natürlich Personen, die gegen Hg überhaupt refraktär sind, 2. Personen, die kurz nach einer Hg-Kur ein Rezidiv aufweisen, 3. Personen, die trotz Hg immer wieder Rezidive bekommen, und 4. Personen, die eine Idiosynkrasie gegen Hg haben." Ferner ist bei maligner und galoppierender Lues, bei Lues hereditaria, den schweren Formen ulzeröser Lues und den mit Psoriasis palmaris und mikropapulösen Exanthemen, ferner mit Mund- und Rachenaffektionen und Schleimhauterkrankungen der Nase einhergehenden Fällen das Arsenobenzol schon wegen der Schnellwirkung und Auslösung des Ictus immunisatorius dem Quecksilber überlegen.

Die Kontraindikationen gegen die Anwendung der Salvarsanpräparate sind, wie auch aus den vom Reichsgesundheitsrat aufgestellten Richtlinien hervorgeht, bei vorsichtiger Verwendung auf wenige Fälle beschränkt.

Die neueren Erfahrungen zeigen, daß bei allen Syphilitikern, die nach Salvarsantherapie Rezidive bekommen oder bei denen die anfänglich negative *Wassermann*sche Reaktion wieder positiv wird, eine erneute Anwendung des Salvarsans notwendig ist. Die Etappenbehandlung und in gewissen Fällen die Ergänzung der Salvarsantherapie durch Anwendung von Quecksilber- oder Wismuthpräparaten wird indessen der Möglichkeit einer Sterilisierung aller Syphilitiker und somit der allmählichen Ausrottung dieser Volksseuche den Weg ebnen. Inwieweit sich durch den weiteren Ausbau der Methodik und die Verbesserung der Behandlungsweise mit Hilfe des Salvarsans dieses Ziel in praxi erreichen lassen wird, das kann nur die Zukunft lehren. Der Ausblick ist aber aussichtsreich und eröffnet weitgehende Perspektiven. Das Problem ist zwar noch nicht völlig gelöst, aber seiner Lösung sehr nahe gebracht.

Vor allem ist die Frühbehandlung aller Syphilisinfektionen, die sog. Abortivbehandlung der Infizierten anzustreben. Vorbedingung für eine solche Behandlung ist die möglichst frühzeitige Diagnose durch den Nachweis der Spirochäten an der verdächtigen Infektionsstelle.

Diese zuerst von *E. Hoffmann, Herxheimer, Scholtz, Wechselmann, Gennerich, Galewsky, Jesionek* ausgeführte, heute von fast allen Syphilidologen geübte Methode der Abortivbehandlung soll nach den Versuchen von *v. Wassermann* in der Frühperiode der Syphilis, wenn die *Wasser-mann*sche Reaktion noch nicht positiv ist, besonders deshalb Aussicht auf Heilung der Krankheit bieten, weil die Spirochäten bei den Infizierten noch nicht zu Gewebsparasiten geworden seien, sondern sich vorwiegend in den Lymphspalten des Primäraffektes und der Drüsen vermehren und daher durch eine Salvarsankur leichter abzutöten sind.

Ob hinsichtlich der therapeutischen Aussichten diese strenge Unterscheidung der Vor- und Nach-*Wassermann*-Periode, also eine scharfe Abgrenzung der seronegativen und seropositiven Syphilis berechtigt ist, muß allerdings fraglich erscheinen. Man muß logischerweise annehmen, daß die positive *Wassermann*sche Reaktion sich langsam entwickelt. Sie wird nicht auf einmal stark positiv, sondern zeigt einen Kurvenverlauf. Daraus ergibt sich, daß schon sehr frühzeitig die Stoffe, welche die *Wassermann*sche Reaktion bedingen, im Blute kreisen. Aber erst, wenn ein gewisser Schwellenwert dieser Stoffe erreicht ist, können wir in unzweideutiger Weise mit Hilfe der Komplementbindungsmethode diese Substanzen nachweisen. Die klinischen Erfahrungen wie die Tierversuche sprechen dafür, daß es für die Heilungsmöglichkeiten in der Frühperiode ebenso wenig eine scharfe Grenze gibt, wie für das Auftreten der die *Wassermann*sche Reaktion bedingenden Stoffe. Vor allem sprechen auch die klinischen Erfahrungen gegen die Annahme, daß die syphilitische Infektion im Primärstadium noch eine lokale Erkrankung darstellt. Es steht aber zweifellos das eine fest, daß wir die Heilung der Syphilis um so eher erreichen, je früher wir die Behandlung einleiten. Es ist in dieser Frühperiode sicher bei der Mehrzahl der Syphilitiker auch ohne gleichzeitige Quecksilberanwendung die Möglichkeit der Heilung durch Salvarsan gegeben, unabhängig von einer positiven oder negativen *Wassermann*schen Reaktion. Bei sog. seronegativen Primäraffekten ist die Heilungsmöglichkeit allerdings größer, als bei seropositiver Lues des Primärstadiums, aber nicht in allen Fällen sicher mit Salvarsan allein oder durch kombinierte Anwendung von Salvarsan und Quecksilber zu erzielen.

Es steht fest, daß das Salvarsan nicht neurotoxisch ist. Es ist zwar giftig, aber bei Ausschaltung ungeeigneter Fälle weder für das Leben noch für die Sinnesorgane (Optikus und Akustikus) gefährlich. Schädigungen minderwertiger oder erkrankter Organe lassen sich ebensowenig ganz vermeiden wie beim Quecksilber, das, wie *Wechselmann* hervorhebt, in seinen starken unerwünschten, auf allgemeinen Protoplasmawirkungen beruhenden Nebenwirkungen ebenso unterschätzt wird, wie von manchen Seiten die toxischen Nebenwirkungen des Salvarsans übertrieben werden. Die nach Salvarsanbehandlung eintretenden Todesfälle sind prozentual nicht so groß, wie die durch Chloroformnarkose bedingten und nicht sämtlich allein auf das Medikament, sondern auch auf die Krankheit zurückzuführen, die an lebenswichtigen Stellen ihren Sitz haben kann. Todesfälle sind bei Beobachtung der vom Reichsgesundheitsrat herausgegebenen Richtlinien der Salvarsanbehandlung seltener geworden.

Die Nebenwirkungen des Salvarsans sind oft nicht unerheblich. Sie bestehen bei intramuskulärer und subkutaner Injektion in Infiltraten und gelegentlich vorkommenden, aber rasch heilenden Nekrosen. Nach intravenöser Injektion tritt bisweilen unter Schüttelfrost und Erbrechen Temperatursteigerung ein, selten bis zu 39° oder 40° C. Damit gehen bei manchen Patienten Senkung des Blutdruckes, Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes, Leukopenie oder Leukozytenvermehrung, Mononukleose, Herzklopfen und Steigerung der Pulszahl einher. Diese Erscheinungen verschwinden meist bald. Nur in sehr seltenen Fällen trat im Anschluß an Salvarsaninjektionen der Exitus ein. Diese gelegentlich nach intravenöser Injektion von Salvarsanpräparaten zu beobachtenden, akut eintretenden Vergiftungserscheinungen haben schon vielfach bei Klinikern und Experimentatoren die

Anschauung erweckt, daß diese Vorgänge in das Gebiet der Anaphylaxie gehören oder den anaphylaktischen Vorgängen nahe stehen und, soweit es sich um erstmalig Injizierte handelt, zur primären Serumgiftigkeit in Parallele zu setzen wären. Man hat daher diese Zustände, die als angioneurotischer Symptomenkomplex, von den Franzosen als Crises nitritoides bezeichnet werden, auch vielfach mit dem Namen „anaphylaktoide" Anfälle belegt. Versuche, durch Sensibilisieren und Reinjektion des Arsenobenzols bei dem für derartige Untersuchungen besonders geeigneten Meerschweinchen einen anaphylaktischen Shock hervorzurufen, verliefen jedoch stets negativ. *Kolle, Schloßberger* und *Leupold* erzielten indessen bei weißen Mäusen durch intravenöse Injektion kleiner Dosen verschiedener Salvarsanpräparate einen sicheren Schutz gegen die 24 Stunden später erfolgende Einspritzung einer absolut tödlichen Menge des homologen oder eines anderen Arsenobenzols. Da aber diese Schutzwirkung gegenüber den Salvarsanen außer durch Arsenobenzole auch durch intravenöse Einspritzung kleiner Kollargolmengen erreicht werden konnte und umgekehrt kleine Salvarsanmengen die Tiere gegen die nachfolgende toxische Kollargoldose zu schützen vermochten, war bewiesen, daß es sich bei diesen Phänomen nicht um eine spezifische Wirkung im Sinne chemischer Eigenschaften und Affinitäten handeln kann. Es ist vielmehr in Anbetracht des kolloidalen Charakters der wirksamen Salvarsanpräparate anzunehmen, daß die Erscheinungen, ganz ähnlich, wie es für die Eiweißanaphylaxie angenommen wird, in das Gebiet der physikalischen Vorgänge gehören und daß sie vielleicht mit veränderten Quellungs- und damit Resorptionsverhältnissen, vielleicht auch, wie *Milian* sowie *Jeanselme* und *Pomaret* annehmen, mit Ausflockungen im Blutplasma wegen zu geringer Alkalireserve des Blutes zusammenhängen. Für die Praxis sind diese Versuche insofern von Wichtigkeit, als sie die Möglichkeit bieten, bei besonders empfindlichen Individuen die akuten Wirkungen intravenös einverleibter Salvarsanpräparate dadurch zu verringern, daß 12—24 Stunden vor der Injektion einer größeren Salvarsandose eine kleine Menge des Präparates injiziert wird. Die darüber bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse, z. B. von *Spiethoff*, haben die Brauchbarkeit dieser Methode erwiesen.

Neosalvarsan.

Nachdem durch die experimentellen und klinischen Ergebnisse der Beweis für die spezifische Wirkung des Salvarsans auf die Syphilisspirochäten erbracht war, mußte es die Aufgabe der weiteren experimentellen Forschung sein, einerseits die Parasitotropie des Salvarsans zu steigern, andrerseits seine Giftigkeit für den infizierten Organismus herabzusetzen, d. h. einen noch günstigeren chemotherapeutischen Index zu erzielen. *Ehrlich* gelang es, durch Behandlung des Salvarsans mit Formaldehydsulfoxylat eine teilweise Entgiftung des Dioxydiamidoarsenobenzols herbeizuführen. Das so gewonnene Präparat No. 914, im Handel **Neosalvarsan** genannt, hat auch einige weitere Vorzüge, die der veränderten chemischen Struktur entsprechen; es ist in Wasser von völlig neutraler Reaktion leicht löslich. Die therapeutischen Wirkungen des Neosalvarsans sind bei gesteigerter Dosis denen des Salvarsans gleich. Es ist also nur der chemotherapeutische Koeffizient der Verbindung verändert, das Prinzip aber erhalten.

Metallsalvarsane.

Durch die Steigerung der parasitiziden Wirkung der Arsenobenzole andrerseits suchte man in erster Linie das Quecksilber als Kombinationsmittel ausschalten zu können. *Ehrlich* hat dies dadurch zu erreichen versucht, daß er das Salvarsan mit Schwermetallen, deren keimtötende Wirkung ja schon länger bekannt ist, kuppelte. Das Kupfersalvarsan, die letzte von ihm im Tierversuch erprobte Salvarsanverbindung, hat sich zwar bei manchen Tropenkrankheiten, z. B. bei der Frambösie, sehr gut bewährt; bei der Syphilistherapie stellt dieses Präparat jedoch infolge seiner zu großen Toxizität gegenüber dem Alt- und Neosalvarsan keinen Fortschritt dar.

Im Anschluß an die grundlegenden Arbeiten von *P. Ehrlich* hatte *Kolle* in Gemeinschaft mit *Benda, Binz, Bauer, Karrer, F. Leupold* und

Ritz das experimentelle Studium der Arsenobenzole weiter verfolgt und eine große Anzahl auf Grund der biologischen Ergebnisse hergestellte Arsenobenzolderivate auf ihre therapeutische Wirksamkeit im Tierversuch geprüft. Für eine praktische Erprobung am Menschen konnten nach dem eben Gesagten nur solche Präparate in Frage kommen, die keine wesentlich höhere absolute Giftigkeit als das Altsalvarsan aufweisen, die einen höheren chemotherapeutischen Index besitzen, oder Verbindungen, die sonstige praktische Vorteile (z. B. leichte Löslichkeit bei neutraler Reaktion, Haltbarkeit in gelöster Form, mangelnde Oxydation an der Luft) bieten.

Die Auswertung der Präparate erfolgt an trypanosomen- und rekurrensinfizierten Mäusen und an syphilisinfizierten Kaninchen. Durch Injektion fallender Dosen wird die Grenzdose ermittelt, die bei einmaliger Injektion zur Abheilung der am schwersten zu beeinflussenden Syphilome bei Kaninchen, nämlich der Primäraffekte, führt. Es wird neben der klinischen Ausheilung auch das Verschwinden der Spirochäten durch Gewinnung von Reizserum und Untersuchung im Dunkelfelde bestimmt. Die Fragen der Rezidive bei Kaninchen, der Monorezidive an den Schankern und der Monorezidive am Auge (Keratitis) sowie der Allgemeinsyphilis bei Kaninchen können bei diesen Versuchen außer acht gelassen werden.

Bei den chemotherapeutischen Versuchen an syphilitischen Kaninchen gibt es folgende Möglichkeiten:

1. Die Ausheilung der Primäraffekte. Die Schanker sind, solange sie noch in der Entwicklung begriffen sind, meist innerhalb der ersten 6 Monate nur außerordentlich schwer zu beeinflussen. Sie stellen die hartnäckigsten und intensivsten lokalen Gewebsveränderungen dar, deren Heilung nur nach längerer Zeit (6—8—12 Monate) und nur bei einem kleinen Prozentsatz der Tiere spontan erfolgt, sich aber durch die spezifische Therapie erzielen läßt;

2. die Nichtheilung der Lokalaffekte, die auch nach zeitweiligem Verschwinden der Spirochäten resultieren kann;

3. die Monorezidive, zu denen gehören: *a)* die lokalen, in den Schankern oder in deren Narben auftretenden Rezidive. Es handelt sich hierbei um das Analogon der auch bei Menschen in sogenannten Pseudo-Primäraffekten bzw. in den Narben bei Zurückbleiben lebender Spirochätenherde sich entwickelnden Rezidive. *b)* die übrigen Monorezidive. Von diesen kommt bei Kaninchen nur die Keratitis parenchymatosa zur Beobachtung. Das Spirochäten-Schleimhautmonorezidiv und das Neurorezidiv — das im Sinne *Ehrlichs* und *Hoffmanns* wohl auch nur als Monorezidiv zu deuten ist — konnte bisher bei Kaninchen nicht beobachtet werden;

4. Die allgemeine Generalisation der Syphilis. Sie kann nur erkannt werden, wenn sich allgemeine multiple Eruptionen an Haut und Schleimhaut zeigen.

Über die der menschlichen latenten Lues mit positiver Serumreaktion bzw. der okkulten konstitutionellen Syphilis ohne nachweisbare Herderkrankung vergleichbare Kaninchensyphilis sind wir bisher, wie gezeigt, noch wenig orientiert. Aus allen diesen Gründen ist die rezidivfreie Heilung der schwer zu beeinflussenden Primäraffekte beim Kaninchen als Maßstab für die Festsetzung des chemotherapeutischen Index gewählt worden.

Bei vergleichenden Studien an syphilitischen Kaninchen müssen daher zur Ermittlung der direkten Heilwirkung der einzelnen Präparate nachfolgende Gesichtspunkte maßgebend sein:

1. das Verhalten der Spirochäten in dem Reizserum der Lokalaffekte nach Einverleibung des Medikaments;

2. die Schnelligkeit bzw. die Zeit, in der die Spirochäten nach Einverleibung des Präparates verschwinden;

3. die klinische Heilung bzw. Nichtheilung der Primäraffekte;

4. das Auftreten von örtlichen Rezidiven, nachdem eine klinische Heilung eingetreten war, bzw. das Wiederauftreten von Spirochäten im Reizserum, nachdem sie einmal verschwunden waren (Mono-Lokalrezidiv mit Spirochäten).

Bei allen Präparaten muß durch größere Versuchsreihen mit fallenden Mengen diejenige Dosis ermittelt werden, bei der gerade eine Heilung der Primäraffekte ohne Lokalrezidive der Kaninchen mit Verschwinden der Spirochäten festzustellen ist.

In der gegenüberstehenden Tabelle sind die experimentellen Ergebnisse (Prüfung der Toxizität und der therapeutischen Wirksamkeit, chemotherapeutischer Index), die mit einer Reihe solcher neuer Arsenobenzolpräparate erzielt wurden, zusammenfassend wiedergegeben. Neben dem von *Karrer* dargestellten Hexaminoarsenobenzol, dem von *Giemsa* erprobten Arsalyt (Bismethylaminotetraminoarsenobenzol), dessen Halogenderivaten und dem von *Danysz* empfohlenen Galyl (Phosphorsalvarsan) sind hier einige der von *Karrer* hergestellten Metallsalvarsane, ferner verschiedene von *Kolle* biologisch studierte Pyrazolonverbindungen des Arsenobenzols (Präparate Nr. 1495, 1496, 1497, 1882, 1917 usw.), zum Vergleich außerdem die entsprechenden mit Alt- und Neosalvarsan erhaltenen Werte aufgeführt. Wie aus dieser Aufstellung hervorgeht, heben sich unter Berücksichtigung der oben erörterten Gesichtspunkte einige dieser Präparate besonders ab, nämlich das Silbersalvarsan und die Pyrazolonverbindungen, vor allem Nr. 1495.

Das Silbersalvarsannatrium ist ein in Wasser leicht lösliches komplexes Salz von schwach alkalischer Reaktion, das zuerst von *Ehrlich* 1912 im Anschluß an die übrigen, schon früher von ihm hergestellten Metallsalvarsane gewonnen, von *Karrer* zuerst chemisch studiert, dann von *Binz* und *Bauer* im Georg Speyer-Haus und von den Chemikern der Höchster Farbwerke *Ammelburg, Reuter, Fritzsche, Streitwolf* bezüglich seiner chemischen Konstitution weiter untersucht und von *Kolle* als das von allen Arsenobenzolderivaten am stärksten auf die Spirochäten wirkende Präparat erkannt wurde. Das Silbersalvarsannatrium besitzt von allen bekannten Salvarsanverbindungen im Tierversuch den günstigsten therapeutischen Index für Syphilisspirochäten und ist zur Abortivbehandlung der Syphilis um so mehr geeignet, als es durch die in ihm enthaltene antisyphilitisch wirkende Silberkomponente ein Kombinationsmittel im Sinne von *Ehrlich* u. a. darstellt.

Bei dem näheren Studium des Silbersalvarsans ergab sich, daß das Silber in Form des kolloidalen Silbers allein eine ausgesprochene Wirkung auf die Kaninchensyphilis ausübt (*Kolle* und *Ritz*, *v. Notthafft*). Die Spirochäten verschwinden nach der Injektion von 0·03 *g* Kollargol pro Kilogramm innerhalb einiger Tage, und es erfolgt klinisch eine Verkleinerung, ja Heilung der Primäraffekte. Mit Quecksilberverbindungen läßt sich, wie *Kolle* mit *Ritz* feststellte, bei Kaninchen ein derartiger Effekt nicht erzielen. Die Wirkung des kolloidalen Silbers auf die Kaninchen-Impfschanker ist um so bemerkenswerter, wenn man berücksichtigt, wie schwer die Spirochäten durch chemische Mittel, abgesehen von anderen Arsenobenzolen, in den vollentwickelten Kaninchenschankern abzutöten oder zum Verschwinden zu bringen sind. Im Silbersalvarsan sind also zwei chemotherapeutisch wirksame Komponenten enthalten. Außer der direkten spirochätiziden Wirksamkeit des Silbers kann im Silbersalvarsan aber auch noch die physikalische Wirkung des Silbers auf das Salvarsanmolekül (z. B. in Form einer Katalysatorwirkung), d. h. eine Aktivierung des Salvarsans in Frage kommen.

Durch umfangreiche klinische Erprobung wurde die von *Kolle* anerkannte starke therapeutische Wirksamkeit des Silbersalvarsans bei Kaninchensyphilis auch bei der menschlichen Syphilis bewiesen. Es bietet auch ohne Anwendung von Quecksilber die von allen Seiten anerkannte Möglichkeit, die Syphilis in den Frühstadien zu heilen, und

Fig. 1.

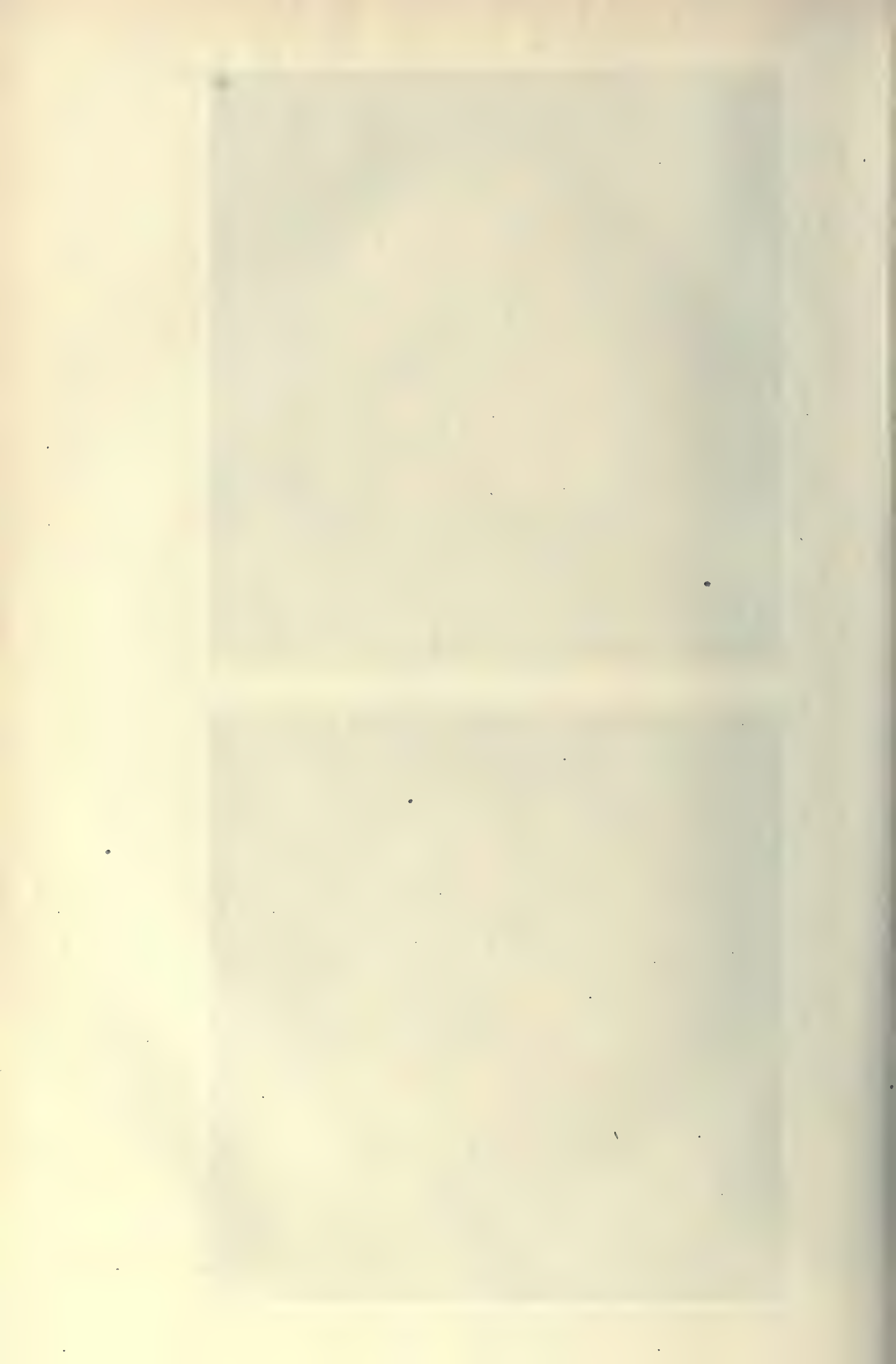


Fig. 2.



Fig. 1: Schweres papulöses Syphilid eines Säuglings. Coryza, syph. Infiltration der Lippe.
Fig. 2: Dasselbe Kind, 8 Tage nach der Injektion von Salvarsan. (Nach *Wechselmann.*)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Bezeichnung der Präparate	Kaninchensyphilis					Rekurrens					Trypanosomen		
	Dosis tox.	Dosis tol.	Heildosis	Rezidiv	Index	Dosis tox.	Dosis tol.	Heildosis	Rezidiv	Index	Heildosis	Rezidiv	Index
1. Altsalvarsan . . .	0·125	0·1	0·01	0·0075	1 : 10	1 : 250 iv.	1 : 275	1 : 800	1 : 1000	1 : 3·2	1 : 2500 bis 1 : 3000	1 : 4000	1 : 9 bis 1 : 10
2. Neosalvarsan . .	0·25 – 0·3	0·225	0·02	0·015	1 : 10	1 : 100 iv.	1 : 135	1 : 300	1 : 350	1 : 2	1 : 1200	1 : 1500	1 : 9
3. Salvarsan-Hexaminos. K 362	—	0·15	0·015	0·01	1 : 10	1 : 200 iv.	1 : 250	1 : 1000	1 : 1500	1 : 4	1 : 1200	1 : 400	1 : 5
4. Galyl	0·125	0·1	0·02	0·01	1 : 5	1 : 50 iv.	1 : 100	1 : 300	1 : 400	1 : 3	1 : 300	1 : 250	1 : 3
5. Arsalyt	0·25	0·22	höher als 0·04	0·04	1 : 5	1 : 200 iv.	1 : 250	1 : 400	1 : 600	—	— [1])	1 : 350	—
6. Dichlorarsalyt . .	0·25	0·2	0·2	0·015	1 : 10	1 : 180 iv.	1 : 200	—	—	—	1 : 200 bis 1 : 300	1 : 350	1 : 1
7. Dibromarsalyt . .	0·36	0·3 (?)	0·03	0·02	1 : 10	1 : 150 iv.	1 : 200	—	—	—	1 : 300	1 : 600	1 : 1·5
8. Dijodarsalyt . . .	—	—	0·01	0·0075	—	1 : 180 iv.	1 : 200	1 : 500	1 : 750	1 : 2·5	1 : 500	—	1 : 2·5
9. Kupfer-Salvarsan K 3	0·04	0·035	0·004	0·003	1 : 9	1 : 600 iv.	1 : 700 bis 1 : 800	1 : 2000	1 : 2500	1 : 2·9	1 : 10000 bis 1 : 15000	1 : 15000 bis 1 : 18000	1 : 12·5 bis 1 : 15
10. Platin-Salvarsan .	0·07	0· 5	0·005	0·003	1 : 10	1 : 400 iv.	1 : 500	1 : 1000	1 : 1500	1 : 2	1 : 6000	1 : 8000	1 : 12
11. Gold-Salvarsan .	0·03	0·02	0·005 bis 0·0075	0·004	1 : 4	1 : 350 iv.	1 : 400	1 : 1000	1 : 15000	1 : 2·5	1 : 1500	1 : 2000	1 : 2·8
12. Silber-Salvarsan	0·125	0·1	0·004	0·003	1 : 25	1 : 225 iv.	1 : 300	1 : 1000	1 : 1200	1 : 3·5	1 : 4500	1 : 6000	1 : 22
13. Präparat Nr. 1495	0·3	0·25	0·02	0·01	1 : 12	1 : 80 iv.	1 : 100	1 : 700	1 : 800	1 : 7	— [1])	1 : 100	—
14. Präparat Nr. 1496	—	—	—	—	—	1 : 125 iv.	1 : 150	1 : 1250	1 : 1500	1 : 8	— [1])	1 : 300	—
15. Präparat Nr. 1497	0·25	0·2	0·02	0·01	1 : 12	1 : 400 iv.	1 : 500	1 : 800	1 : 1000	1 : 1·6	— [1])	—	—
16. Neosilbersalvarsan	0·15	0·13	0·01	0·0081	1 : 13	1 : 150 iv.	1 : 175	1 : 500	1 : 600	1 : 3	1 : 5000	1 : 5500	1 : 28·5

[1]) Unwirksam bei Trypanosomen.

hat von allen Salvarsanpräparaten die stärkste Wirkung auf die die Ansteckung vermittelnden spirochätenhaltigen Erscheinungen an Haut und Schleimhaut. Zwar läßt sich auch mit dem Silbersalvarsan nicht bei jedem Syphilitiker in der Frühperiode die Therapia magna sterilisans nach *Ehrlich*s Grundsätzen erzielen, aber doch bei einer sehr großen Zahl aller Patienten, die im sogenannten seronegativen Primärstadium in die Behandlung treten. Das Präparat hat aber auch für die Behandlung der sekundären und tertiären Syphilis — sei es mit, sei es ohne Quecksilber — weite Verbreitung gefunden. In vereinzelten Fällen ist allerdings, in ähnlicher Weise wie beim Salvarsan, der sogenannte angioneurotische Symptomenkomplex nach intravenöser Injektion des Mittels beobachtet worden; Todesfälle sind jedoch bisher nicht vorgekommen.

Die Arsenobenzolpyrazolonverbindungen „Sulfoxylsalvarsane" bieten im Gegensatz zu den übrigen Salvarsanpräparaten den Vorteil, daß sie in gelöster Form haltbar sind. Die wirksamsten dieser Präparate sind das nicht oxydable Salvarsan-Sulfoxylat Nr. 1495/1882. Es ist für die intermittierende Dauerbehandlung und als Ersatz des an der Luft oxydabeln Neosalvarsans besonders zu empfehlen, zumal es nicht so rasch aus dem Körper ausgeschieden wird wie die anderen Arsenobenzolderivate. Es eignen sich die Sulfoxylsalvarsane deshalb zur Nachbehandlung von Syphilitikern, die nach regelrechten Salvarsankuren noch positive Serumreaktion aufweisen. Diese wird nach 2—3 Injektionen großer Dosen in längeren, 2—3 wöchigen Intervallen in einem hohen Prozentsatz negativ. Die Sulfoxylsalvarsane sind ferner die stärksten auf Rekurrensspirochäten wirkenden Mittel. *(Kolle.)*

In Anbetracht der von vielen Klinikern trotz dieser Verbesserung der Salvarsanpräparate immer wieder betonten Notwendigkeit, bei der Behandlung der menschlichen Syphilis das Quecksilber zur Unterstützung der Salvarsantherapie heranzuziehen, und andrerseits infolge der allgemein anerkannten mächtigen Wirkung, die die Metallsalvarsane, namentlich das Silbersalvarsan, auf die Spirochäten und die Manifestationen der menschlichen Syphilis ausüben, hat *Kolle* die Frage der Wirkung von Quecksilberpräparaten in Kombination mit Arsenobenzolderivaten bei experimenteller Kaninchensyphilis zu klären gesucht. Diese experimentellen Untersuchungen wurden vor allem auch durch die neuerdings von Klinikern vielfach angewandte sogenannte „Mischspritze", d. h. die einzeitige intravenöse Salvarsanquecksilbertherapie veranlaßt. Diese von *Linser* eingeführte Behandlungsmethode besteht darin, daß Gemische verschiedener Salvarsanpräparate, vor allem das Neosalvarsan, mit gelösten Quecksilberverbindungen (Sublimat, Novasurol u. a.) den Patienten intravenös eingespritzt werden. Wie von klinischer Seite angegeben wird, soll durch diese Art der Therapie eine dauerhaftere, gesteigerte und beschleunigte Beeinflussung der syphilitischen Krankheitsprodukte erzielt werden.

Im Tierversuch zeigte sich zunächst, daß bei der *Linser*schen Mischung von Sublimat mit Salvarsanpräparaten gleichzeitig eine größere Anzahl chemischer Reaktionen eintreten. Altsalvarsan wird zu 4-Oxy-3-Aminoarsenoxyd oxydiert, während das Sublimat zu Kalomel oder, bei Anwendung kleiner Sublimatmengen, zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Bei Anwendung von Neosalvarsan oder von Sulfoxylat 1495 wird dem Sublimat außer der Arsenogruppe auch noch die

ebenfalls stark reduzierend wirkende Sulfoxylatgruppe geboten. Neben verschiedenen Arsenverbindungen entsteht hier u. a. kolloidales metallisches Quecksilber, das nach einiger Zeit in sehr fein verteilter Form sich abzuscheiden beginnt. Die Einführung von Neosalvarsan-Sublimatgemischen nach *Linser* bedeutet also eine Zuführung von metallischem Quecksilber in höchstem Dispersitätsgrade in einer zum Teil, jedoch nicht in unerheblichem Maße durch das beigefügte Sublimat veränderten Neosalvarsanlösung (*Rothmann, Binz* und *Bauer*). Im Tierversuch ergab sich tatsächlich, daß durch die Beimischung kleiner Sublimat- oder Novasuroldosen zum Salvarsan keine Erhöhung der Giftigkeit, wohl aber eine Verringerung der akut auf die Spirochäten wirkenden Dosis eintritt. Es wird ferner ein schnelleres Verschwinden der Spirochäten nach Einverleibung der Gemische erzielt, als es bei gleichen oder sogar noch höheren Dosen der genannten Salvarsanpräparate ohne Quecksilber erfolgt. Die Schanker werden rascher weich als bei gleichen oder höheren Salvarsanmengen ohne Hg, die Ödeme gehen zunächst zurück. Wir haben also eine chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanwirkung auf die Spirochäten vor uns, aber keine stärkere Dauerwirkung, als sie mit entsprechend wirksamen Dosen des Salvarsans allein erzielt werden kann. Da das Novarsurol und das Sublimat ohne Salvarsan erst in solchen Dosen auf die Syphilisspirochäten im Kaninchenkörper wirken, die nahe an der verträglichen Menge liegen oder mit dieser zusammenfallen, und da ein Ausheilen der syphilitischen Primäraffekte selbst bei Verwendung der dosis tolerata bei den meisten Tieren nicht erzielt wird, weil sie infolge der relativ hohen Quecksilberdosen sterben, kann die Beimischung der kleinen Mengen von Quecksilber nicht ohne weiteres im Sinne einer einfachen Kombinationswirkung und dadurch erfolgenden Potenzierung der Wirkung gedeutet werden. Da aber andrerseits trotz der gesteigerten momentanen Wirkung der Dauereffekt, d. h. die rezidivfrei heilende Wirkung der Präparate durch die kleine Beimengung von Quecksilberpräparaten nicht gewährleistet wird, weil trotz raschen Verschwindens der Spirochäten und langsamen Rückganges der Kaninchenschanker bis zu kleinsten Infiltraten auffallend häufig und früh Reindurationen mit Spirochätenbefund eintreten, ist anzunehmen, daß es sich nicht um eine durch Salvarsan verstärkte direkte Wirkung der Quecksilberpräparate auf die Spirochäten handelt. Man kann verschiedene Erklärungen für die geschilderte chemotherapeutische Aktivierung heranziehen. Am wahrscheinlichsten ist, daß durch die stark an das syphilitische Gewebe und an die Spirochäten verankerten Salvarsanpräparate das in feinster Verteilung und zum Teil kolloidal ausgefällte Quecksilber, für das die auch auf diese Weise stärker kolloid gewordenen Salvarsanpräparate gewissermaßen ein Schutzkolloid darstellen, mit in die syphilitischen Gewebe hineingerissen wird und dort indirekt auf die Spirochäten wirkt. Ganz allgemein kann man jedenfalls von einer chemotherapeutischen Aktivierung (*Kolle*) sprechen, ohne daß wir imstande wären, das Wesen dieses Vorganges, soweit es die Heilung der Primäraffekte der Kaninchensyphilis betrifft, völlig zu übersehen. Sicher ist nur, daß die Quecksilberverbindungen, gemischt mit den Salvarsanpräparaten, die starke Affinitäten zu den Spirochäten und zum syphilitischen Gewebe besitzen, in die spiro-

chätenhaltigen Teile des Organismus, also hier hauptsächlich in die Schanker in viel größerem Umfange gelangen, als wenn Quecksilberverbindungen allein injiziert werden. Wichtig ist aber, daß man bei der Rekurrensinfektion, bei welcher die Anwendung von Mischungen des Novasurols und des Sublimats mit verschiedenen Salvarsanpräparaten versucht wurde, keine Erhöhung des Titers der Arsenobenzole durch Quecksilber erreicht.

Im Gegensatz zu diesen in ihrer chemischen Zusammensetzung unkontrollierbaren Quecksilbersalvarsangemischen stellen die Metallsalvarsane, vor allem das Silbersalvarsan, einheitliche stabile Verbindungen dar, bei denen keinerlei chemische Umsetzungen mehr stattfinden.

Neosilbersalvarsan.

In Anbetracht der starken Wirkungen des Silbersalvarsans hat *Kolle* weiterhin versucht, das Neosalvarsan in Form eines stabilen Metallsalvarsans chemotherapeutisch zu aktivieren, d. h. ein ungiftigeres Silbersalvarsan zu gewinnen, um höhere Dosen desselben anwenden zu können und ferner womöglich durch die Einführung entgiftender Gruppen eine Beseitigung des von manchen Praktikern als störend empfundenen angioneurotischen Symptomenkomplexes zu erreichen. In gemeinsamer Arbeit mit *Binz* und *Bauer* zeigte *Kolle*, daß bei der Einwirkung von Neosalvarsan auf Silbersalvarsan unter Einhaltung bestimmter Mengenverhältnisse ein neuer Körper, das Neosilbersalvarsan, entsteht. Es handelt sich hierbei um eine einheitliche, im Gegensatz zum Neosalvarsan relativ stabile Verbindung, welche selbst nach längerem (vierundzwanzigstündigem) Stehen an der Luft fast keine Zunahme an Giftigkeit erfährt und im Gegensatz zum Silbersalvarsan durch Kohlensäure nicht ausgefällt wird. Das Neosilbersalvarsan ist ein braunschwarzes Pulver, das ebenso wie die übrigen Salvarsanpräparate in evakuierten Röhrchen in den Handel kommt. Es ist sehr leicht und klar mit hellbrauner Farbe und schwach alkalischer Reaktion löslich. Der Arsengehalt beträgt etwa 20%, der Silbergehalt etwa 6%. Bei Zutritt von Luft und Feuchtigkeit tritt allmählich eine Zersetzung ein; dabei verändert sich die Farbe und Löslichkeit des Pulvers. Die Lösung ist in diesem Falle nicht klar, sondern milchartig getrübt und mißfarben. Derartige Lösungen zeigen unter dem Mikroskop große Schollen und Kugeln, während bei einwandfreien Operationsnummern das Gesichtsfeld optisch leer ist. Hinsichtlich der Toxizität für Versuchstiere nimmt das neue Präparat eine Mittelstellung zwischen Silbersalvarsan und Neosalvarsan ein; bei der experimentellen Kaninchensyphilis ist der chemotherapeutische Index entsprechend. Es stellt daher ein durch Einfügung der Silberkomponente biologisch aktiviertes Neosalvarsan dar. Durch die seit etwa 2 Jahren durchgeführte klinische Erprobung wurde die starke Wirksamkeit der Verbindung bei allen Formen der Lues, vor allem bei der Frühbehandlung, und seine gute Verträglichkeit bestätigt. Das Präparat verbindet die chemotherapeutischen Vorzüge des Silbersalvarsans mit der praktisch wichtigen leichten Löslichkeit und guten Verträglichkeit des Neosalvarsans, ohne dessen Oxydierbarkeit aufzuweisen und wird als Mittel der Wahl seither von vielen Praktikern auch in der ambulanten Praxis verwendet.

Es ist fraglich, ob wir je ein Verfahren oder ein Präparat erhalten werden, das ohne jede Gefahr und Schädigung die Syphilitiker der Heilung zuführt. Auch für die Therapie gilt das Wort: „Sunt certi

denique fines." Nebenwirkungen haben alle Präparate, die als ätiotrope Heilmittel bekannt sind, das Chinin, die Salizylsäure, die Heilsera, das Quecksilber und viele wertvolle Medikamente, die für die symptomatische Behandlung von Krankheitszuständen unentbehrlich geworden sind. Die Schädigungen einer energischen Quecksilbertherapie, wie sie bis zur Auffindung des Salvarsans notwendig war, wurden — und werden vielleicht auch jetzt noch — von vielen unterschätzt. Darauf hat besonders *Wechselmann* hingewiesen. Jedenfalls bieten aber die neuen Salvarsanverbindungen die größte Aussicht, die Nebenwirkungen des Salvarsans (sogenannte Salvarsanschädigungen) und die Salvarsantodesfälle auf ein Minimum zu beschränken und vielleicht Salvarsantodesfälle ganz auszuschalten. Die auf der ganzen Erde anerkannte *Ehrlich*sche Salvarsantherapie erfährt damit eine weitere Befestigung.

Neuere chemotherapeutische Versuche.

Im Georg Speyer-Haus in Frankfurt a. M. in erster Linie, dann aber auch in verschiedenen anderen Laboratorien ist auf Grund der *Ehrlich*schen Erfahrungen die Bearbeitung weiterer chemotherapeutischer Probleme in Angriff genommen. Bei mehreren Krankheiten sind dabei mit neuen, nach den obigen Gesichtspunkten gewonnenen Präparaten Erfolge erzielt.

Die **Antimonpräparate** wurden systematischen Untersuchungen als Therapeutika der Trypanosomeninfektionen von *Kolle* und seinen Mitarbeitern *Hartoch, Rothermundt* und *Schürmann* unterworfen. Es konnte zunächst festgestellt werden, daß nur das dreiwertige Antimonradikal an die Trypanosomenrezeptoren verankert wird, während die fünfwertigen Verbindungen unwirksam sind. *Cloetta* und seine Mitarbeiter hatten nachgewiesen, daß die pharmakologische Wirksamkeit dieser Präparate gleichfalls an die Dreiwertigkeit des Antimons gebunden ist. Säugerzellen haben also bezüglich der Antimonrezeptoren eine Ähnlichkeit mit den Trypanosomenzellen. Die weitere Untersuchung neuer, auf Grund dieser Erkenntnis hergestellter Antimonverbindungen durch *Kolle, Rothermundt* und *Schürmann* und der schon bekannten, aber chemotherapeutisch nicht geprüften Antimonkörper ergab, daß das Antimontrioxyd (Sb_2O_3) ein unerwartet wirksames Mittel gegen Trypanosomeninfektionen bei relativ geringer Toxizität ist. Die Therapia magna sterilisans gelang bei der so schwer heilbaren Dourine-Infektion der Kaninchen und anderer Tiere in einem hohen Prozentsatz der Fälle, ebenso bei Affen, die mit Trypanosoma gambiense infiziert waren. Versuche an schlafkranken Negern mit dem im Handel als „Trixidin" käuflichen Präparat waren vor dem Ausbruch des Krieges in Afrika im Gange, sind aber durch die kriegerischen Ereignisse unterbrochen worden.

Auch die von *Uhlenhuth* mit Antimonverbindungen unternommenen Versuche haben aussichtsvolle Ergebnisse gezeitigt. Es wurden von diesem Autor mehrere organische Antimonverbindungen gefunden, die stark trypanozid wirken, so das Stibazetin, ein Analogon des Arsazetins.

Schöller, Schrauth, Schilling haben **aromatische Hg-Karbonsäuren,** *F. Blumenthal* Hg-Verbindungen, in denen das Hg mit beiden Valenzen an aromatische Kerne gebunden ist, systematisch untersucht und erstere dadurch das Asurol, letzterer das dinitrophenylmerkuridikarbonsaure Natrium gefunden, beides bei Spirochätenkrankheiten stark wirksame und wenig toxische Hg-Verbindungen.

Weiter sind hier kurz zu erwähnen die umfangreichen Untersuchungen von *Kolle, Rothermundt* und *Dale*, welche die Auffindung neuer Quecksilberpräparate von chemotherapeutisch günstiger Wirkung zur Aufgabe hatten. Es wurde hierbei durch systematische Versuche eine Quecksilberverbindung, das **Pyrazolon-Sulfamino-Quecksilber,** gefunden, die bei Hühnerspirochätose einen günstigen chemotherapeutischen Koeffizienten aufwies.

Neuerdings hat *Kolle* eine größere Anzahl Quecksilberverbindungen auf ihre therapeutische Wirksamkeit bei der experimentellen Kaninchensyphilis geprüft. Während die meisten Präparate hier nur bei Verwendung von Dosen heilend wirken, die ganz in der Nähe der tödlichen Mindestmenge liegen oder mit ihr zusammenfallen, führten zwei Verbindungen (Bi. Hg 52 und S I) in sicher erträglichen Dosen ein Verschwinden der Spirochäten und ein Ausheilen der Schanker

herbei. Allerdings erfolgte, wie bereits erwähnt, der Rückgang der Krankheitserscheinungen und das Verschwinden der Erreger bedeutend langsamer als nach Injektion von Arsenobenzolderivaten. Auch sind nach alleiniger Quecksilberanwendung Reindurationen häufiger als bei der Salvarsanbehandlung. Trotzdem ist aber die Auffindung von praktisch brauchbaren Quecksilberverbindungen als Kombinationsmittel für die Arsenobenzoltherapie von außerordentlichem Wert. Nach den Untersuchungen von *Kolle* ist die Annahme naheliegend, daß speziell bei den organischen Quecksilberverbindungen der Übergang von der zweiwertigen zur einwertigen Form bzw. die Gewinnung von präformierten oder im Körper entstehenden einwertigen Quecksilberverbindungen (Merkuroverbindungen) das therapeutische Prinzip wirksamer Quecksilberpräparate darstellt.

Einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiet der Chemotherapie der Trypanosomenkrankheiten, vor allem der Schlafkrankheit des Menschen, die seither nur sehr schwer chemotherapeutisch zu heilen war (Atoxyl, Salvarsan, Brechweinstein) bedeutet die Entdeckung des von den Elberfelder Farbwerken hergestellten Präparates „Bayer 205". Diese Verbindung besteht nur aus ungiftigen Atomen, nämlich Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff, und stellt ein Harnstoffderivat dar. Der Harnstoffrest dient zur Verbindung einer Anzahl substituierter Benzol- und Naphtholringe. Mit diesem relativ ungiftigen Präparat ist, wie die Ergebnisse der Tierversuche und auch die bisher vorliegenden klinischen Beobachtungen zeigen, eine Therapia sterilisans magna auch bei chronischen Trypanosomeninfektionen möglich. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß eine einmalige Injektion dieses Präparates und auch die orale Verabreichung genügt, um auf viele Monate einen Schutz gegen die Trypanosomeninfektion zu verleihen *(Martin Mayer)*. Es ist also nicht nur in allen Stadien der Trypanosomenkrankheit ein Heilmittel von ganz überraschender Wirkung, sondern, da es sich offenbar im Organismus lange Zeit in wirksamer Form hält, auch als Prophylaktikum zu gebrauchen *(Haendel* und *Joetten, M. Mayer, Mühlens)*.

Während, wie wir gesehen haben, auf dem Gebiete der Chemotherapie der Protozoenerkrankungen bisher sehr große Erfolge erzielt wurden, ist die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen erst noch in der Entwicklung begriffen. Wir kennen allerdings schon eine Anzahl von chemischen Verbindungen, die bei bakteriellen Infektionen therapeutische Wirkungen entfalten. So wirken z. B. die Arsenobenzolderivate auf die Erreger des Milzbrandes im infizierten Organismus. Auch die Infektion mit Schweinerotlaufbazillen wird durch die Arsenobenzolderivate beeinflußt. Es gelingt im Tierversuch allerdings nur höchstens 24 Stunden nach der Infektion, Heilerfolge mit diesen Präparaten zu erzielen. *Kolle, Schloßberger, Hundeshagen* und *Leupold* haben den Nachweis erbracht, daß die Wirkung der Arsenobenzolderivate bei experimentell mit Schweinerotlaufbazillen infizierten Mäuse sofort aufhört, sobald die Bakterien im Blute auftreten. Bei allen anderen bakteriellen Infektionskrankheiten lassen sich aber sichere Heil- oder Schutzwirkungen mit den Salvarsanpräparaten nicht erzielen.

Dagegen sind bei bakteriellen Infektionen zwei Gruppen von Körpern auf Grund experimenteller Untersuchungen praktisch verwendet worden, nämlich Farbstoffe und Chininderivate. Was die ersten betrifft, so ist von den Acridinfarbstoffen das Trypaflavin ein stark wirkendes und die Zellen des Körpers wenig schädigendes Wunddesinfektionsmittel. Namentlich hat sich diese von *Benda* hergestellte Verbindung,

das 3·6 Diamino-10-methylacridiniumchlorid, in Form des Streupulvers als ein die Bakterien auch in den Körpergeweben und Säften in der Umgebung infizierter Wunden stark beeinflussendes oder abtötendes Mittel, als ein chemotherapeutisches Antiseptikum erwiesen.

Als chemotherapeutische Antiseptika sind auch die von dem Chinin hergeleiteten Körper, deren Studium nach dieser Richtung namentlich von *Morgenroth* gefördert ist, zu bezeichnen. Der Methyläther des Kupreins ist der Ausgangspunkt einer ganzen Reihe von wichtigen Verbindungen geworden. Durch Reduktion und Entfernung der Methylgruppe sowie durch Herstellung von hohen Homologen des Hydrochinins ist es gelungen, eine Anzahl von Verbindungen zu gewinnen, die zum Teil spezifisch auf bestimmte Bakterienarten eingestellt sind. *Morgenroth* wies nach, daß das Äthylhydrokuprein (Optochin) ein auf Pneumokokken wirkendes Mittel darstellt. Leider ist das Präparat stark optikotrop und deshalb in Dosen, die eine sichere Heilwirkung (z. B. beim Ulcus corneae serpens) gewährleisten, nicht zu gebrauchen. In diese Gruppe gehört auch das Wunddesinfektionsmittel Vuzin (Isoktylhydrokuprein), das als Tiefenantiseptikum für die Desinfektion der Umgebung infizierter Wunden bereits Eingang in die praktische Chirurgie gefunden hat.

Die *Ehrlich*schen chemotherapeutischen Ideen sind auch auf ein anderes Gebiet mit Erfolg übertragen, die Chemotherapie des Krebses. *A. v. Wassermann* zeigte, daß bestimmte Eosin-Selenverbindungen eine anscheinend spezifische Affinität zu den Zellen des Mäusekarzinoms haben.

Überblicken wir die Erfolge der neuen, durch *Ehrlich* so glücklich eingeleiteten Ära der Chemotherapie der Infektionskrankheiten, so läßt sich sagen, daß manches in Verfolgung der *Ehrlich*schen Richtlinien schon erreicht ist. Zwar ist es bisher nicht gelungen, Spezifika für andere Infektionskrankheiten von derartig starker Heilkraft zu gewinnen, wie es das Salvarsan und Neosalvarsan für die Spirochätenkrankheiten sind (Syphilis, Frambösie, Rekurrensfieber, *Plaut-Vincent*sche Angina). Die biologischen Verhältnisse bei den verschiedenen pathogenen Parasitengruppen einerseits und die Wechselbeziehungen zwischen chemischen Körpern und tierischem Organismus und Parasiten andrerseits sind so verschiedenartig und kompliziert, daß sich ein Schema nicht aufstellen läßt. Die Fundamente des Gebäudes, das es nun weiterzuführen und zu erweitern gilt, sind von *Ehrlich* gelegt. Aber ein Schlüssel, der alle Türen in dem chemotherapeutischen Gebäude öffnet, ist bis jetzt nicht vorhanden. Mit den Fortschritten in der Chemie der Eiweißkörper wird die Sicherheit, chemotherapeutische Probleme zu lösen, zunehmen. Bis auf weiteres ist es aber notwendig, nach den *Ehrlich*schen Richtlinien durch zielbewußtes Zusammenarbeiten der Biologen und Chemiker weiterzubauen. So wird man bei den einzelnen Infektionskrankheiten von denen jede für sich chemotherapeutisch besondere Probleme stellt, vorwärts kommen.

Literatur.

P. Ehrlich, Grundlagen und Erfolge der Chemotherapie. Stuttgart, F. Enke, 1911. — Ges. Abhandlungen über Salvarsan. 4 Bände. München, J. F. Lehmann, 1911 bis 1914.

Ehrlich u. *Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, Julius Springer, 1910.

Ehrlich u. *Gonder*, Chemotherapie. *Kolle-v. Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 3, 1913. — Experimentelle Chemotherapie. *v. Prowazeks* Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig, Joh. Ambr. Barth, 1914.
Ehrlich u. *Karrer*, Arsenometallverbindungen. Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 48, 1915.
Uhlenhuth, Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Uhlenhuth u. *Mulzer*, Deutsche med. Wochenschr., 1910.
F. Blumenthal, Med. Klinik, 1911.
Morgenroth u. *Halberstädter*, Sitzungsber. d. kgl. Preuß. Akad. d. Wiss., Bd. 38, 1910.
Morgenroth u. *Levy*, Berl. klin. Wochenschr., 1911.
Kolle, Hartoch, Rothermundt u. *Schürmann*, Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Kolle, Rothermundt u. *Dale*, Med. Klinik, 1912.
v. Wassermann, Keysser und *M. Wassermann*, Berl. klin. Wochenschr., 1912.
Schöller, Schrauth u. *Schilling*, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1910 u. 1911 und Zeitschr. f. Chemotherapie, 1912.
Lippmann, Abhandlungen und Vorträge zur Geschichte der Naturwissenschaften, Leipzig, Veit & Co., 1913.
Schwenk, Grundlagen u. derzeitiger Stand d. Chemotherapie. Stuttgart, F. Enke, 1913.
Bertheim, Handbuch der organischen Arsenverbindungen. Stuttgart, F. Enke, 1911. — Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung. Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge, Bd. 29, 1912.
Kolle, Experimentelle Studien zu *Ehrlichs* Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Deutsche med. Wochenschr., 1918. — Weitere Mitteilungen über Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr., 1920. — Ztschr. f. ärztl. Fortb., 1920. — Zur chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate. Med. Klinik, 1921, und Arch. f. Derm., Bd. 138, 1922. — Abortivbehandlung der Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1922. — Über Neosilbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr., 1922.
Kolle u. *Ritz*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr., 1919.
Kolle u. *Schloßberger*, Die Grenzen der chemotherapeutischen Leistungsfähigkeit von Arsenobenzolderivaten bei Schweinerotlauf. Münch. med. Wochenschr., 1921.
Wechselmann, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin, Oskar Coblentz, 1912.
Uhlenhuth, Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten. Berlin u. Wien, 1911.
Gemelli, Principi Fondamentali e principali applicazioni della Chemioterapia. Firenze, 1913.
Mc Donagh, Salvarsan in Syphilis and allied diseases. London, 1912.
Fleig, La toxicité du Salvarsan. Paris, Maloine, 1914.
Jeanselme u. *Pomaret*, Étude expérimentale de „phénomènes de choc", produits par les arsénos et les novarsénobenzènes. Annales de méd., Bd. 10, 1921.
Kolle, Schloßberger u. *Leupold*, Untersuchungen an Tieren über die Verhinderung der absolut tödlichen Wirkungen der Salvarsanpräparate. Med. Kl., 1920.
Karrer, Die Entwicklung der Chemotherapie. Schweizerische Chemikerzeitung, 1920.
Haendel u. *Jötten*, Über chemotherapeutische Versuche mit „Bayer 205", einem neuen trypanoziden Mittel von besonderer Wirkung. Berl. klin. Wochenschr., 1920.
Mühlens u. *Menk*, Über Behandlung von menschlicher Trypanosomiasis mit „Bayer 205". Münch. med. Wochen chr., 1921.
Schloßberger, Arbeitsmethoden der experimentellen Chemotherapie. Handbuch der mikrobiol. Technik, Bd. 2, Berlin u. Wien, 1922.
Binz, Bauer u. *Hallstein*, Zur Kenntnis des Silbersalvarsans. Ber. d. deutschen chem. Ges., Bd. 53, 1920.
Sazerac u. *Levaditi*, Étude de l'action thérapeutique du Bismuth sur la syphilis. Annales de l'Inst. Pasteur 36, 1922. — C. r. de l'Ac. des Sciences, Bd. 172 u. 173, 1921 und 174, 1922.
Morgenroth, Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr., 1914. — Die Therapie der Malaria durch Chinaalkaloide und ihre theoretischen Grundlagen. Deutsche med. Wochenschr., 1918.
Giemsa G., Neuere Ergebnisse d. Chemotherapie. Archiv d. Pharmazie, Bd. 27, 1919.
Richtlinien zur Anwendung der Salvarsanpräparate. Deutsche med. Wochenschr., 1921.
M. Mayer, Richtlinien für die Anwendung von „Bayer 205" bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 26, 1922.

51. VORLESUNG.

Die wichtigsten morphologischen und biologischen Merkmale der Protozoen.

Wenn im folgenden eine kurze Besprechung der wichtigsten morphologischen und biologischen Eigenschaften der Protozoen gegeben wird, so kommt es hier darauf an, nur die für den Arzt wichtigsten Tatsachen mitzuteilen. Wir lehnen uns dabei vorwiegend an die Darstellung an, die *Doflein* in seinem Lehrbuch der Protozoenkunde und im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen gegeben hat.

Geschichtliches.

Als die ersten wissenschaftlichen Veröffentlichungen über Protozoen sind die Mitteilungen *Leeuwenhoeks* über die „Aufgußtierchen" zu betrachten, obschon *Leeuwenhoek* dem damaligen Stande der Wissenschaft und der mikroskopischen Technik entsprechend nicht feststellen konnte, daß es sich bei den von ihm mit seinem primitiven Mikroskop gesehenen Infusorien um einzellige Lebewesen handelte. Man hielt sogar bis in das 19. Jahrhundert hinein, wie die Arbeiten von *Johannes Müller* zeigen, das Vorkommen von einzelligen Lebewesen für unwahrscheinlich. Unter den von *Goldfuss* als Protozoen bezeichneten kleinsten Lebewesen wurden nicht nur Protisten im heutigen Sinne, sondern auch kleinste Metazoen aufgeführt. Im Jahre 1841 hat *Siebold* als Erster die Protozoen als einzellige Lebewesen, denen die Organe und die Differenzierung des Leibes der höheren Tiere fehlten, von den niedersten pflanzlichen und tierischen Lebewesen abgegrenzt. Die Lehre von den Protozoen, die inzwischen mehrfach als Krankheitserreger festgestellt waren, wurde dann von *Leuckart* auf eine wissenschaftliche Grundlage gestellt, die bald durch die Arbeiten von *Bütschli, R. Hertwig* und *Ludwig Pfeiffer* erweitert wurde. Die grundlegende Entdeckung, daß die Erreger der Malaria Blutparasiten von Protozoencharakter sind, brachte die Protozoenforschung rasch im Fluß. Bald wurde der Entwicklungskreislauf der Kokzidien durch *R. Pfeiffer, Léger, Schaudinn, Schuberg* u. a. aufgedeckt und dadurch die Verfolgung der Entdeckungen von *Mc. Callum, Manson, Grassi* und *R. Koch* über den Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten in Mensch und Mücke erleichtert. Diese wichtigen Arbeiten ermöglichten dann rasche Fortschritte in der Erkenntnis anderer wichtiger menschlicher und tierischer Protozoenkrankheiten, die für die Tropenpathologie eine so große Bedeutung besitzen.

Größe und Form.

Die Größe der Protozoen schwankt sehr stark. Die kleinsten Arten sind nur wenige Mikra groß, während die größten einige Zentimeter Durchmesser aufweisen, so daß sie makroskopisch sichtbar werden. Ebenso verschieden wie die Größe ist die Form der Protozoen, die außer der häufigen Kugelform Ei-, Zylinder-, Scheiben- oder Spindelgestalt annehmen können. Der Formenreichtum der Protozoen wird so groß vor allem durch die Entwicklung von Organellen, d. h. Äquivalenten der Metazoenorgane in und an der Zelle, die Differenzierung der Außenschicht des Leibes und die damit in Zusammenhang stehende

Ausbildung von Anhangsgebilden (Bewegungsorganen, Schutzhüllen, Öffnungen zur Nahrungsaufnahme etc.).

Systemstellung. Die Protozoen stehen in der Entwicklungsstufe zwischen den zusammengesetzten tierischen Lebewesen (Metazoa) und den niedersten einzelligen Lebewesen pflanzlicher Natur, den Protophyten, denen die Bakterien sehr nahe stehen oder zum Teil zuzuzählen sind. Es ist nicht immer leicht, eine scharfe Grenze zwischen den einzelligen tierischen Lebewesen, den Protozoen, und den Protophyten, den einzelligen Pflanzen, zu ziehen. Wenn man sich auch bei der Mehrzahl der Mikroorganismen bald darüber klar wird, ob man es mit einer tierischen oder pflanzlichen Zelle zu tun hat, so kann die Unterscheidung doch oft schwierig sein. Das gilt zum Beispiel für die Schleimpilze oder Myxomyzeten. Gewisse Schwierigkeiten entstehen oft auch bei der Differenzierung von Eiern höherer Parasiten (Würmer) von den Zysten der Protozoen in Gewebsschnitten.

Lebensweise. Vom Standpunkte des medizinischen Biologen trennen wir die uns interessierenden Protozoen in saprophytische, d. h. räuberisch lebende, und parasitische. Die ersteren werden frei in der Natur gefunden (in unreinen Flüssigkeiten, im Erdreich usw.), und wir wissen von vielen dieser Arten, daß sie sich zwar von einzelligen Lebewesen ernähren, aber in oder auf den Zellen der Metazoen nicht leben können. Ein Beispiel dieser Art stellen die Strohamöben dar. Die parasitischen Protozoen dagegen sind auf den tierischen Wirtsorganismus angewiesen. Doch kommen Übergänge zwischen beiden Gruppen vor.

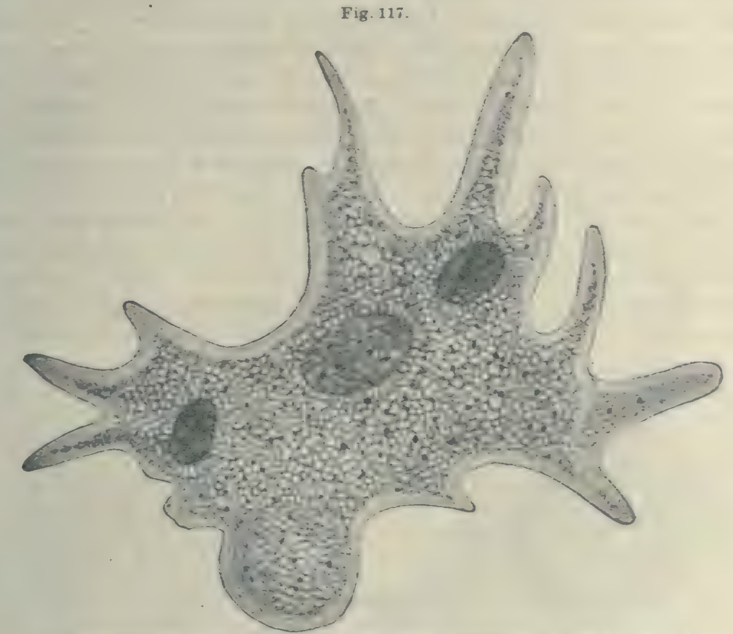
Bau der Protozoenzelle. Der Bau der Protozoenzelle ist infolge Anpassung an die äußeren Lebensverhältnisse sehr vielgestaltig. Die Grundlinien der Lehre vom Zellbau und der Zellvermehrung der Protozoen sollen für den Arzt hier kurz skizziert werden, damit er mit richtigem Verständnis die Kapitel über die pathogenen Protozoen lesen kann. Aus solchen Betrachtungen wird der Mediziner aber auch neue Gesichtspunkte für das Verständnis der Zellhistologie der Metazoen gewinnen.

Wir unterscheiden an jedem Protozoon das Protoplasma und den Zellkern. Diese beiden wichtigen Bestandteile der Protozoenzelle weisen eine besondere Struktur auf und vermögen unter verschiedenen Bedingungen weitgehende Differenzierungen einzugehen, die aber nicht zur Bildung von echten Geweben oder echten Organen fortgeführt werden. *Doflein* präzisiert dies folgendermaßen: „Die Protozoen besitzen kein Nervensystem, keinen Darm, keine Nieren und keine Geschlechtsorgane. Die eine Zelle muß alle jene wichtigen Funktionen, welche die Zellen höherer Tiere unter sich verteilt haben, mit Hilfe ihres Protoplasmas leisten. Manche dieser Funktionen werden ohne die Ausbildung besonderer dauernder Apparate vollbracht; bei verschiedenen Formen der Protozoen bildet aber die Zelle für verschiedene Funktionen besondere Apparate, welche Produkte der Zelle sind; wir nennen sie zum Unterschied von den vielzelligen Organen der Metazoen die Organellen oder Zellorgane der Protozoen."

Protoplasma. Das **Protoplasma,** dessen Aggregatzustand man sich mehr oder weniger zähflüssig zu denken hat, ist der Träger des Lebens, enthält den Kern, den es häufig ganz verdeckt und an Masse meistens um ein

vielfaches übertrifft, und läßt eine wabenartige oder alveoläre Struktur erkennen. Im Protoplasma kann das Spongioplasma (Gerüstsubstanz)

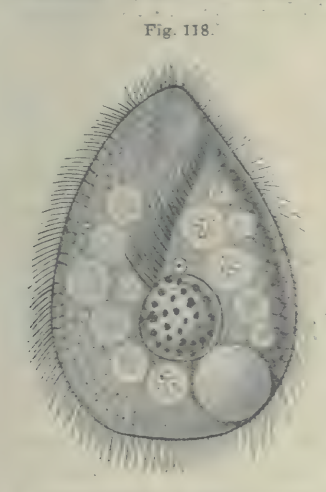
Fig. 117.



Schaumstruktur des Protoplasmas bei Amoeba vespertilio. (Nach *Doflein.*)

von dem Hyaloplasma oder Enchylema (der Substanz in den Hohlräumen) ohne weiteres oder durch geeignete Verfahren differenziert werden. Die dem Kern anliegenden Teile des Protoplasma pflegen von weicherer Konsistenz zu sein, während die nach der Außenseite der Zelle liegenden Protoplasmateile sich meist verdichten und eine mehr oder weniger zähe Schicht darstellen, das Ektoplasma, dessen Außenfläche häufig in Form einer Membran ganz differenziert zu erkennen ist. *Bütschli* hat auf Grund der wohl bewiesenen Annahme, daß der Aggregatzustand des Protoplasma flüssig sei, die Wabenstruktur in Analogie mit der Struktur von Schaumalveolen (Fig. 117) gesetzt. Es spricht in der Tat vieles dafür, daß Gerüstplasma und Enchylema zwei miteinander nicht vermischbare Flüssigkeiten verschiedener Konsistenz sind, wie sie auch die Vorbedingung des Zustandekommens von Schaumalveolen sind, z. B. bei Seifengemischen. Die Gerüstsubstanz des Protoplasma bildet also ein Wabenwerk, dessen Grenzflächen von sogenannten Alveolarsäumen eingefaßt sind, in dem die Wände der maschen-

Fig. 118.

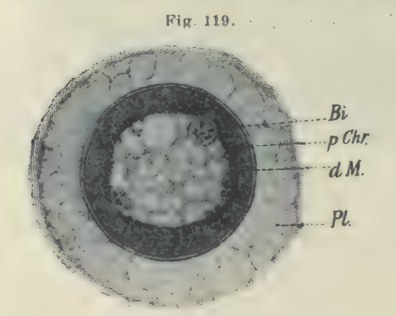


Balantidium minutum aus dem Darm des Menschen. (Nach *Schaudinn.*)

artigen Alveolarräume sich im äußeren Teile des Plasmas senkrecht zur Oberfläche anordnen und so eine Reihe parallel gestellter Waben darstellen. Innerhalb des Protoplasmas finden sich mancherlei für Protozoen charakteristische Gebilde oder Einschlüsse verschiedener Art (Kristalle, Pigmentkörnchen, Nahrungsstoffe, Stoffwechselprodukte), wie es z. B. in Fig. 118, 129 und 130 dargestellt ist. In vielen Protozoenzellen sieht man eine fibrilläre oder lamelläre Differenzierung der Protoplasmasubstanz, und zwar so, daß verdichtete Stellen in charakteristischer Anordnung mit weniger dichten abwechseln. Von manchen Autoren werden auch elastische Faserzüge oder Fibrillen in dem Protoplasma angenommen, die mit den Bewegungsorganen in Zusammenhang stehen.

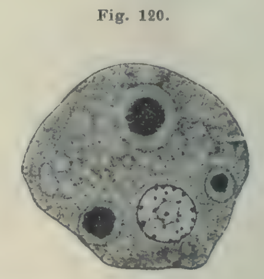
Vakuolen. Fast konstant finden sich im Protoplasma aller Protozoen Vakuolen (s. Fig. 129 u. 130). Diese können entweder durch Zusammenfließen von den im Protoplasma gelösten Nahrungsteilen, Fermenten etc. entstehen oder durch Anfüllung von präformierten Hohlräumen mit

Fig. 119.



Kern von Amoeba blattarum Bütschli. Bläschenförmiger Kern mit starker, doppelt konturierter Membran. *Bi* Binnenkörper. *p Chr.* peripheres Chromatin. *d M* doppelt konturierte Membran. *Pl* umgebendes Plasma. (Nach *Doflein.*)

Fig. 120.



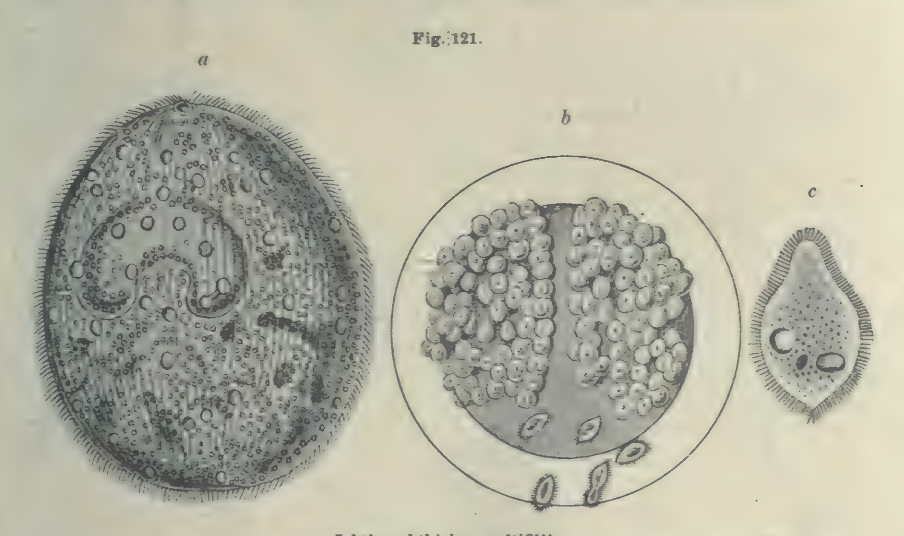
Entamoeba africana Hartm. Ganzes Tier; im bläschenförmigen Kern ist der Binnenkörper mit seinem Zentriol erkennbar. (Nach *Hartmann* und *v. Prowazek.*)

gelösten Endprodukten des Stoffwechsels. In letzterem Falle handelt es sich um kontraktile, mit besonderen Funktionen ausgestattete Gebilde. Man kann unter dem Mikroskop beobachten, wie die Vakuolen nach und nach entstehen, indem sich in einem bestimmten Teil der Zelle, wahrscheinlich in einer präformierten Spalte oder in einem kleinen Hohlraum, Flüssigkeit ansammelt. Sobald die Vakuole eine bestimmte Größe erreicht hat, pflegt sie plötzlich zu verschwinden, offenbar dadurch, daß die angesammelte Flüssigkeit durch die Kontraktion der Vakuolenwand ausgepreßt wird. Diese periodische Funktion macht es höchst wahrscheinlich, daß die Vakuole ein Exkretionsorgan der Zelle ist.

Kerne. Die **Kerne** der Protozoen sind recht verschieden gebaut. *Doflein* teilt sie in massige und bläschenförmige ein. Die massigen Kerne färben sich mit Kernfarbstoffen meist gleichmäßig und imponieren als kompakte Scheiben ohne viel Differenzierung, während die bläschenförmigen Kerne eine deutliche Kernmembran und sogenannte Binnenkörper (Fig. 119 u. 120) aufweisen. Der Binnenkörper ist oft so stark differenziert, daß er sich wie ein Kern im Kern ausnimmt, und wird dann als Karyosom bezeichnet.

Wenn man geeignete Färbemittel anwendet, z. B. Karmin oder Hämatoxylin, kann man im Kern der Protozoen eine stark färbbare Substanz, das Chromatin, von der schwächer gefärbten Gerüstsubstanz des Kernes, für welche der Name Linin eingeführt ist, unterscheiden. Neben dem Chromatin findet sich in Form der Kernkörperchen oder Nukleolen das Plastin oder Paranuklein. Der innere Teil der Kerne pflegt im allgemeinen reicher an Chromatin zu sein als die äußeren Schichten. Man kann demnach vier voneinander differenzierte Bestandteile des Protozoenkernes unterscheiden: 1. die Kerngerüstsubstanz (Linin und Achromatin), die häufig mit einer Kernmembran in Verbindung steht, 2. den Kernsaft oder das Kernenchylema, 3. das Chromatin oder Nuklein, das sich am intensivsten mit den Kernfarbstoffen tingiert, und 4. die Nukleolarsubstanz (Plastin oder Paranuklein), die sich in gleicher Weise, aber schwächer als das Chromatin färbt.

Fig. 121.



Ichthyophthirius multifiliis.
a Erwachsenes Tier, b Zystenbildung mit Teilungsformen und jungen Individuen, c Junges Individuum. (Nach *Bütschli*.)

Im Zusammenhange mit dem Kern muß das Vorkommen einer Substanz im Protoplasma besprochen werden, die gewisse Beziehungen zum Kern hat und deshalb als Chromidialkörper bezeichnet wird. Man faßt darunter ring- oder strangförmige Körper zusammen, die, obwohl im Protoplasma der Zelle gelegen, sich doch färberisch wie die Kernsubstanzen verhalten. Ihre Zusammensetzung und Bedeutung ist indessen noch nicht hinreichend erforscht. Bei manchen Protozoen, besonders oft bei den Flagellaten, findet sich neben dem Hauptkern, der den vegetativen Vorgängen dient, ein kleinerer, von dem Karyosom abstammender Nebenkern, der sogenannte Blepharoplast. Dieser wird auch als lokomotorischer Kern oder Geißelkern bezeichnet, weil von ihm die Geißeln ihren Ursprung nehmen (Fig. 122).

Ebenso mannigfaltig wie der Bau der Kerne sind auch die Vorgänge bei der Kernteilung der Protozoen. Letztere verläuft bei vielen Arten völlig analog der Kernteilung der Metazoenzellen

durch Mitose mit Bildung von Chromosomen. Bei anderen Arten führen allerdings Kernzerschnürungen in einfachster Weise zur Teilung der Zellen.

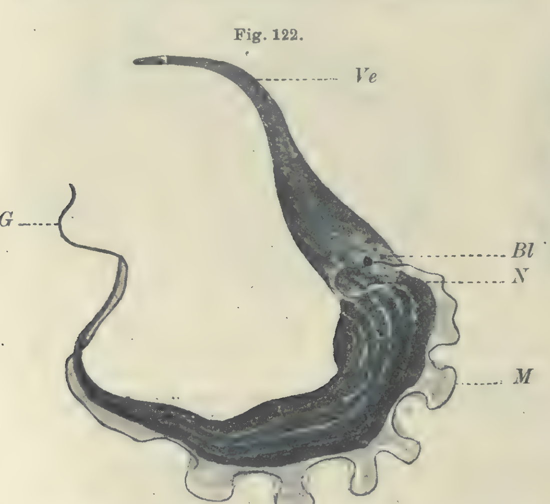
Wenn mitotische Vorgänge bei den Protozoen auftreten, finden sich auch häufig Spindelfiguren (Fig. 127) und Zentrosome (Zentralkörner), die ihren Ursprung aus dem Kern der Zelle nehmen.

Bewegungsorgane.

Außerordentlich wichtig für die Einteilung der Protozoen ist die Anordnung der Bewegungsorgane. Sie dienen zur aktiven Ortsveränderung der Protozoen, die dem Auge bald als Gleit-, bald als Schwimmbewegung erscheint. Die Bewegungen erfolgen durch fließende Organellen (Pseudopodien) oder durch schwingende Organellen (Geißeln und Zilien).

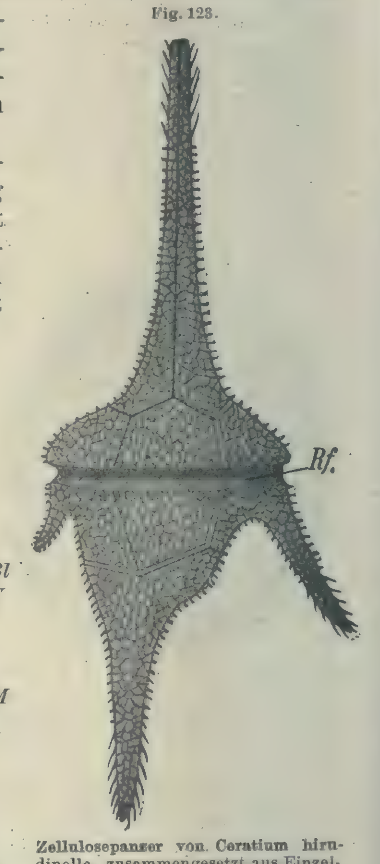
In weiter Verbreitung findet im Protozoenreich die Bewegung durch Vermittlung von Pseudopodien statt. Man versteht unter Pseudopodien faden- oder lappenförmige Fortsätze, die von den Protozoen nach Bedarf aus dem Protoplasma ausgesandt

Fig. 122.



Trypanosoma mega.
Ve spitzes Vorderende. *Bl* Blepharoplast. *N* Kern. *M* undulierende Membran. *G* Geißel. Die Myoneme treten als helle Streifen hervor. (Nach *Dutton* und *Todd*.)

Fig. 123.



Zellulosepanzer von Ceratium hirundinella, zusammengesetzt aus Einzelplatten. *Rf* Ringfurche. (Nach *Lauterborn*.)

und ebenso wieder eingezogen werden. Mittelst dieser Fortsätze bewegen die Mikroben den hierbei oft in der Form stark veränderten Zelleib vorwärts. Am bekanntesten ist das Vorkommen der Pseudopodien bei den Amöben. Je nach der Struktur teilt man die Pseudopodien ein in Lobopodien, d. h. breite, abgerundete Ausläufer, Filopodien, d. h. fadenförmige Fortsätze, und Rhizopodien, d. h. verästelte und anastomosierende Ausläufer.

Die Schwimmbewegungen werden durch Vermittlung von Wimpern und Geißeln vermittelt. Die größten schwingenden Organellen

heißen Geißelhaare oder Flagellen. Es sind das dünne, peitschenförmige Gebilde, die vom Kern oder Abschnürungen des Kernes ausgehen. Die Art, wie im Körper der Flagellaten die Geißeln inseriert sind, ist für viele Spezies das wichtigste Merkmal zur Systematisierung. Vielfach entspringen die Geißeln direkt von kleinen, am Ektoplasma gelegenen sogenannten Basalkörnern, in anderen Fällen aber von den Zellkernen oder den sogenannten Geißelkernen oder Blepharoplasten. Die Geißeln (Fig. 122) sitzen meist am Vorderende, seltener am Hinterende und versetzen wie die Flügel einer Propellerschraube *(Doflein)* den ganzen Körper in Rotation.

Andere Protozoen benutzen zu ihrer Bewegung Zilien oder Wimperhärchen. Diese Gebilde (s. Fig. 118, 121 und 130) sind meist sehr kurz, in großer Menge vorhanden und haben die größte Ähnlichkeit mit den Zilien der Zellen höherer Tiere. Die Zilien entspringen vom Ektoplasma, vielfach von besonderen verdickten Partien, den sogenannten Basalkörperchen, und sind in regelmäßigen Reihen angeordnet. Alle Wimpern, die in einer Reihe hintereinander stehen, schlagen in bestimmtem Rhythmus nacheinander; dabei führen in allen Wimperreihen die der Quere nach nebeneinander stehenden Zilien gleichzeitig dieselbe Bewegung aus.

Durch Verschmelzung einer größeren Anzahl von Wimperhaaren entstehen die undulierenden Membranen (s. Fig. 122), Membranellen und Zirren. Die Bewegung der undulierenden Membran erfolgt wellenförmig, genau in der Weise, als handle es sich um eine nicht verschmolzene Zilienreihe *(Doflein)*. Die vereinigten Basalkörner stellen den Basalsaum oder die Basallamelle dar. Membranellen sind gewissermaßen undulierende Membranen von geringerer Größe. Sie entstehen, wenn kleinere Gruppen von Zilien zu einer Platte vereinigt werden. Die Zirren sind den Membranellen ähnlich, unterscheiden sich aber von ihnen durch die Art der Bewegung, die nicht gleichmäßig, sondern ruckweise erfolgt.

Verschiedene Protozoen, namentlich die Diatomeen, Gregarinen und gewisse Stadien von Kokzidien, bewegen sich durch Absonderung eines stark quellbaren Schleimes.

Skelett.

Die Bewegungen der Protozoen würden regellos sein, wenn den Organellen nicht bestimmte Stützpunkte geboten würden. Diese können starre Skeletteile sein, sie können aber auch elastische oder kontraktile Elemente darstellen, durch welche zugleich die äußere Körperform der Protozoen verändert wird. Als derartige Gebilde werden die kontraktilen Fibrillen oder Myoneme (Fig. 122) bezeichnet, die als Längsfasern (z. B. bei den Stentorarten) oder als Ringfasern (z. B. bei den Gregarinen, Fig. 126) zu beobachten sind.

Die festen Skeletteile sind als Befestigungspunkte für die Bewegungsorganellen bei allen höheren Protozoen ausgebildet. Die starren Skeletteile stehen in engem Zusammenhange mit den Hüllen, die teils Verdickungen des Ektoplasma, teils durch Exkretion von erstarrenden Substanzen geschaffene Gehäuse darstellen. Die ersteren werden als Pellikula bezeichnet, die letzteren als Sekretionsmembram oder Kutikula. *Doflein* führt für die kutikularen Bildungen folgende Typen an: 1. Hüllen: *a)* Membranen; *b)* Schalen, — 2. Gehäuse, — 3. Stiele, — 4. Innenskelette.

Die Gehäuse unterscheiden sich von den Hüllen dadurch, daß sie der Plasmaschicht infolge Retraktion der letzteren dicht anliegen. Sie sind gallertig oder häutig und können infolge Inkrustation mit Kalk oder anderen Substanzen eine erhebliche Festigkeit erhalten (Fig. 123). Die Stiele finden sich bei den festsitzenden Protozoen. Sie können aus dem Protoplasma oder, wie es häufiger vorkommt, aus den Hüllsubstanzen gebildet werden (Fig. 124). Es entstehen so Kolonien von Protozoen. Die Innenskelette sind häufig mit Kieselsäure, Strontiumsulfat oder kohlensaurem Kalk imprägniert.

Fig. 124.



Codonocladium umbellatum. Kolonie eines Choanoflagellaten mit pellikularen (?) Stielen. Vergr. 480. (Nach *Saville Kent* und *Lang*.)

Fortpflanzung.

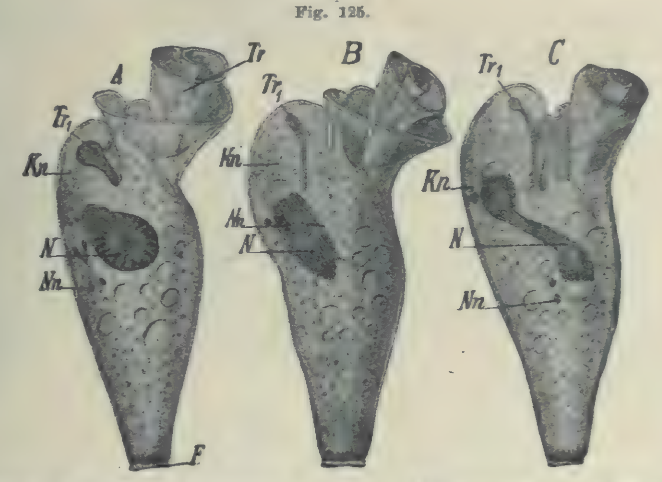
Die **Fortpflanzung** geschieht bei allen Protozoen auf dem Wege der Zellteilung mit ihren verschiedenen Modifikationen der Zweiteilung (Quer-, Längsteilung, Knospung) oder der multiplen Teilung. Vorwiegend und gewissermaßen typisch bei den Protozoen ist die Zweiteilung, die als Quer- und Längsteilung verläuft. Bei der Knospung (Fig. 125) bleibt das Mutterindividuum bestehen, sodaß zwei oder im Falle multipler Knospung mehrere ungleiche Teilungsprodukte entstehen. Bei der multiplen Teilung, z. B. bei den Malariaplasmodien, zerfällt das Mutterindividuum in eine größere Anzahl von Tochterindividuen.

Die Zweiteilung einer Amöbe vollzieht sich nach *Doflein* in folgender Weise: „Der Kern teilt sich, während die Pseudopodienbildung ihren Fortgang nimmt, zunächst in zwei Tochterkerne. Schon

während des Kernteilungsvorganges spricht sich eine Polarität am Amöbenkörper aus, indem an zwei entgegengesetzten Polen, entsprechend der Achse der Kernteilungsfigur, lebhaftere Pseudopodienbildung beginnt, während sie sich im äquatorialen Teil des Tieres vermindert. Nach vollzogener Kernteilung zerschnürt sich allmählich der Plasmaleib in zwei Tochterhälften, indem die beiden polaren, um je einen Tochterkern angesammelten Teile mit Hilfe ihrer Pseudopodien nach verschiedenen Richtungen kriechen. Dabei bleiben sie zunächst durch einen dünnen Plasmafaden verbunden, der schließlich durchreißt. Die kontraktile Vakuole gerät dabei in eine beliebige Hälfte, in der anderen bildet sich schon vor der Durchtrennung eine neue."

Die **Produkte der multiplen Teilung** werden als **Merozoiten** bezeichnet, wenn die neuen Individuen oder Teilstücke durch Zerfall der Zelle entstehen. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als **Schizo-**

Fig. 125.



Knospung bei Spirochona gemmipara. *Kn* Knospe. *M* Makronukleus. *Nn* Mikronukleus. *Tr* Trichter. Tr_1 Trichter der Knospe. *F* Haftscheibe. (Nach *R. Hertwig.*)

gonie. Findet die multiple Teilung innerhalb einer Zyste statt, so spricht man von **Sporogonie** und bezeichnet die Teilungsprodukte als **Sporozoiten** oder **Sporen**. Diese Sporen sind aber keineswegs mit den Bakteriensporen zu verwechseln, denn während es sich bei den letzteren um Dauerformen handelt, welche der Arterhaltung dienen, sind die Sporen der Protozoen als Fortpflanzungsformen, wie sie bei der geschlechtlichen Vermehrung vorkommen, aufzufassen.

Die Teilung der Protozoenzellen beginnt fast stets mit einer Teilung des Kernes, das Plasma folgt der Kernteilung zeitlich nach. Nur ausnahmsweise beginnen die Teilungsvorgänge im Plasma und Kern zu gleicher Zeit.

Kernteilung

Die **Teilung der Kerne** verläuft bekanntlich bei den Metazoenzellen ziemlich einheitlich, entweder mitotisch oder amitotisch. Im Gegensatz hierzu teilen sich die Kerne bei den Protozoen nach außerordentlich verschiedenen Typen und lassen auch hier noch viele Übergänge

erkennen. Diese Verschiedenartigkeit wird noch dadurch kompliziert, daß wir bei den Protozoen neben der Zweiteilung und multiplen Teilung einfache und multiple Knospung finden. Bei allen diesen Prozessen verhält sich der Kern verschieden. Hierzu kommt noch, daß die massigen und chromatinreichen Kerne, deren Substanz vorwiegend dickflüssig ist, sich anders verhalten als die bläschenförmigen Kerne, die reicher an Kernsaft und ärmer an Kerngerüstsubstanz sind.

Bei den massigen Kernen stellt sich zu Beginn der Teilung eine Vergrößerung infolge Auflockerung der Kernsubstanz ein. Die Alveolen werden dabei nach einer Richtung gestreckt, sodaß eine ovale Form des gesamten Kernes resultiert, der eine ausgesprochene Längsstreifung erkennen läßt. Dann entsteht in der Mitte eine Einschnürung, wodurch der Kern ein hantelförmiges Aussehen erhält. Die Kernsubstanz reißt schließlich an der dünnsten Stelle durch, sodaß sie auf beide Teile gleichmäßig verteilt ist.

Fig. 126.



Schema einer Gregarine. (Aus *Doflein*.)

Während wir hier eine der amitotischen Teilung der Metazoenkerne ähnliche Art der Kernteilung hatten, finden wir bei den bläschenförmigen Kernen weit häufiger mitotische Vorgänge. Diese sind verschieden, je nachdem die Kerne zentrale Binnenkörper besitzen oder nicht. Bei Kernen ohne zentrale Binnenkörper findet eine Verteilung der Chromatinpartikelchen in der äquatorialen Zone des Kernes statt, während die achromatische Substanz sich an den Polen des Kernes anhäuft. In der Äquatorialplatte differenzieren sich die Kernschleifen, auch Chromosomen genannt, und bilden Tochterplatten, die auseinander weichen (Fig. 127). Der Kern nimmt Spindelform an, geht dann in Hantelform über und trennt sich an der dünnsten Stelle.

Neben den Kernen können sich auch andere Zellbestandteile, namentlich die Organellen, teilen. Bei Längsteilung werden manche Organellen, z. B. Geißeln und undulierende Membranen, längs gespalten; bei Querteilung erfahren sie eine Querspaltung.

Befruchtungsvorgänge.

Die Vermehrung durch Teilung ist bei vielen Protozoenarten begrenzt und führt zum Stillstand der Vermehrungsfähigkeit, wenn nicht abwechselnd Befruchtung eintritt. Das Wesen der Befruchtung ist darin zu suchen, daß Zellbestandteile von verschiedenen Individuen einer Art miteinander verschmelzen. Wenn diese Verschmelzung annähernd vollständig ist, bezeichnet man dies als Kopulation. Findet dagegen nur ein partieller Austausch von Zellbestandteilen zweier Individuen, z. B. der Kerne, statt, so wird von Konjugation gesprochen. Bei der Kopulation gehen der eigentlichen Verschmelzung Umwandlungen voraus, die wir als Gametenbildung bezeichnen. Die der Befruchtung dienenden Gameten können den Agameten gegenübergestellt werden. Unter letzterer Bezeichnung faßt man alle nicht für die Konjugation oder Kopulation bestimmten Zellformen zusammen, also hauptsächlich die für die ungeschlechtliche Teilung bestimmten. Gleichartige Gameten werden als Isogameten und ihre Vereinigung als Isogamie bezeichnet. Wenn aber erhebliche Unterschiede in der Größe oder in der Form der geschlechtlichen Zellen vorhanden sind, spricht man von Anisogamie.

Bei der Isogamie vereinigen sich nach einer Periode der Differenzierung, die namentlich die Kernsubstanz betrifft (Reifung, Reduktion), die morphologisch völlig gleichen geschlechtlichen Formen und enzystieren sich. Die verschmolzenen Individuen werden als Zygoten bezeichnet. Diese Zygoten teilen sich dann in neue Individuen, die sich ihrerseits wieder durch Teilung vermehren. Bei der anisogamen Kopulation können die Unterschiede der Gameten sehr groß sein. Die einzelnen Vorgänge der anisogamen Kopulation sind in den Vorlesungen „Kokzidienkrankheiten" und „Malaria" näher geschildert und in Fig. 128 bei Coccidium Schubergi skizziert.

Fig. 127.

Teilungsstadien des Kerns von Euglypha alveolata. (Nach *Schewiakoff*.)

Die hier beschriebenen Vorgänge, die vor und nach der Kopulation an den Zellen zu beobachten sind, haben die größte Ähnlichkeit mit der Reifung und Befruchtung der Metazoenzellen. Im Gegensatze hierzu ist die Konjugation von der Befruchtung der Zellen höherer Tiere sehr verschieden. Bei der Konjugation, die bisher nur bei den Ziliaten beobachtet ist, findet eine Aneinanderlagerung der Zellen statt. Von isogamer Konjugation sprechen wir dann, wenn sich Zellen, die sich von den vegetativen Formen nur wenig unterscheiden, vereinigen. Die Kerne der Individuen reduzieren sich und teilen sich darauf. Es entsteht dann eine Protoplasmabrücke, und durch diese wandern die männlichen neuentstandenen Wanderkerne wechselseitig über, um mit dem weiblichen gleichfalls neugebildeten Kern zu verschmelzen. Die Konjugation ist also eine gegenseitige Befruchtung durch partiellen Kernaustausch. Vor allem erfahren die Kerne eine Umwandlung, sobald die Gameten sich aneinandergelagert haben.

Bei der anisogamen Konjugation treten zwei ihrer Größe nach sehr verschiedene Individuen zusammen. Es wird aber nur der große Konjugant durch den Wanderkern des kleinen befruchtet. Die umgekehrte Befruchtung kommt nicht zustande, vielmehr wird das kleinere Individuum von dem größeren resorbiert.

Eine besondere Art der Befruchtung bilden die Autogamie und die Pädogamie, bei denen die nach vorausgegangener Reifung miteinander verschmelzenden Kerne bzw. Gameten Geschwisterkerne oder Geschwisterzellen darstellen. Es wird angenommen, daß diese beiden Arten der Fortpflanzung sekundär von den typischen Befruchtungsvorgängen abzuleiten sind. Ebenso stellt die Parthenogenesis gegenüber der typischen Befruchtung eine Rückbildungserscheinung dar. Das Wesentliche dieses Vorganges besteht darin, daß weibliche Gameten sich ohne vorherige Befruchtung fortpflanzen.

Hartmann hat besonders darauf hingewiesen, daß die Befruchtung ursprünglich mit der Fortpflanzung nichts zu tun hat. Das ist besonders bei den Formen, bei denen sich die Befruchtung als Autogamie oder Parthenogenesis abspielt, klar ersichtlich. Die Art der Fortpflanzung ist in allen diesen Fällen vor und nach der Befruchtung stets die gleiche, und man kann dann nur von einer agametischen Fortpflanzung und einem zwischen eine Reihe von Generationen eingeschobenen Befruchtungsvorgang reden. Von einer geschlechtlichen Fortpflanzung, einer Gametogonie, kann nur dann gesprochen werden, wenn sich in allmählicher Anpassung an die Befruchtungsvorgänge, speziell die Kopulation, besondere Geschlechtsformen (Gameten) herangebildet haben, die auf andere Weise hervorgebracht werden als die gewöhnlichen Individuen, sodaß sie nach Bau und Entstehung sich von diesen unterscheiden.

Geschlechtlich differenzierte Zellen.

Es ist notwendig, auf die Gameten noch mit einigen Worten einzugehen. Je kleiner die Gameten sind und je mehr sie sich in der Form den Spermatozoen der Metazoen nähern, wie das z. B. bei den Sporozoen und Flagellaten der Fall ist, desto weniger sind sie zur Vermehrung ohne Befruchtung und zur vegetativen Existenz geeignet. Man bezeichnet solche kleine Gameten auch als Mikrogameten, im Gegensatz zu den großen Makrogameten, die den Metazoeneiern ähnlich sind. Bei den Mikrogameten sind vor allen Dingen die Fortbewegungsorganellen stark entwickelt, während die Makrogameten meist sehr wenig Bewegung zeigen. Sie sind dafür unter Umständen einer selbstständigen Entwicklung ohne vorhergehende Kopulation fähig. Die Entstehung der Malariarezidive aus den großen Gameten der Plasmodien kann dafür als Beispiel gelten.

Diese großen Differenzen in der Form der Gameten haben manche Forscher zu der Annahme geführt, daß, ähnlich wie bei den Metazoen, auch bei den Protozoen männliche und weibliche Formen vorkommen. In diesem Sinne werden die Mikrogameten als männliche, die Makrogameten als weibliche Formen bezeichnet. Die gereiften Gameten erfahren wahrscheinlich durch chemotaktische Wirkungen eine Annäherung und verschmelzen.

Zusammenfassend können wir also die Befruchtung als eine Vereinigung der Kernsubstanz von verschiedenen Zellen bezeichnen, die durch Reifungserscheinungen in einen voneinander abweichenden Zustand gebracht worden sind.

Vielfach sind bei den Protozoen-Gameten Vorrichtungen anzutreffen, die eine mehrfache Befruchtung nach Möglichkeit verhindern sollen. Es bilden sich in solchen Fällen alsbald nach der Befruchtung

undurchlässige Hüllen oder Zysten. Wie bei den Eizellen der Metazoen finden sich auch bei den Protozoen an den befruchteten Zellen Reifungsvorgänge, bei denen charakteristische Erscheinungen an den Kernen beobachtet werden. Die Zahl der Chromosomen wird durch Ausstoßung in das Plasma auf die Hälfte reduziert. Diese Ausstoßung von Chromosomen steht in engem Zusammenhang mit der Bildung von sogenannten Richtungskörpern, wie sie bei der Eireife zutage treten. Während aber bei den Eiern der Metazoen die Befruchtung einen gewaltigen Entwicklungsreiz darstellt, der zu einer unhemmbaren Teilung und Differenzierung neuer Zellen führt, ist bei den Protozoen ein derartiger Entwicklungsreiz keineswegs immer nachzuweisen. Es findet sich vielmehr vielfach als Folge der Befruchtung eine Verlangsamung der vitalen Vorgänge, namentlich der Teilung, ja bei manchen Arten tritt die Zygote infolge der Befruchtung in ein Stadium absoluter Ruhe. Andrerseits können als Folge der Befruchtung Entwicklungserscheinungen wahrgenommen werden, die zu neuen organischen Bildungen führen.

Wir sehen diese Entwicklungserscheinungen namentlich bei den höheren Protozoen. Eine solche Entwicklung, wie sie z. B. bei den Gregarinen vorkommt, wenn sich die Sporozoiten allmählich zu den die typischen Artmerkmale aufweisenden Individuen heranbilden, findet sich aber nicht nur als Folge der Befruchtung bei den Gameten, sondern auch bei der agamen Zweiteilung, bei der multiplen Teilung und bei den Anpassungserscheinungen, die infolge äußerer Einwirkungen zutage treten. Es gehören in diese Entwicklungsgeschichte der Protozoen die viel beobachteten Regenerationsvorgänge der komplizierter gebauten Ziliaten, bei denen die verschiedensten Organellen, Zilien, Kutikula etc., neu gebildet werden. Derartige Regeneration wird auch bei einfacher Teilung beobachtet und bei den Knospungsformen an den Tochtertieren. An den Knospen sind vielfach die Organellen schon prädestiniert, werden aber erst nach Ablösung der Knospe vom Muttertier weiter entwickelt und differenziert.

Bei dieser Wiederherstellung werden die Organellen teilweise neu gebaut, und es gehen damit weitgehende Einschmelzungserscheinungen anderer Organellen einher; auch die Teile des Kernes können sich auf diese Weise regenerieren. Mitunter findet nicht nur eine Wiederherstellung verloren gegangener oder abgestorbener Teile, sondern sogar eine Überregeneration statt. Mancher der hierbei auftretenden Vorgänge hat große Ähnlichkeit mit den Teilungs- und Knospungs- bzw. Konjugationsprozessen.

Bei manchen Protozoenarten finden wir aber nicht nur eine Differenzierung in der Form des einzelnen Zellindividuums, einhergehend mit Verlagerung von Kern, Plasma oder Organellen, sondern wir finden auch Vorgänge, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Entwicklung und Differenzierung der Metazoenzellen haben. Hier ist der Übergang der Protozoenzellen zu den vielzelligen Organen der Metazoen bzw. der entwicklungsgeschichtliche Zusammenhang mit diesen gegeben. Es gehört hierzu die Kolonienbildung mancher Arten, z. B. der Pandorina und Platydorina. In diesen Kolonien sind vielfach die Zellen in vegetative und solche, die der geschlechtlichen Vermehrung dienen, differenziert. Es kann auch die Bildung vereinigter Sporen in einer Mutterzelle bei den Sporozoen hierher gerechnet werden. Wir gelangen hier

also zur Aufstellung des Zeugungskreises, in dessen Verlauf außerordentlich stark differenzierte Individuen entstehen können. Die Entwicklung der Sporen und Gameten, wie sie bei Gregarinen und Kokzidien (Fig. 128) stattfindet, bietet Beispiele dieser Art. Mit dem Auftreten solcher stark differenzierten progamen und metagamen Teilungsformen sind wir dann beim Generationswechsel angekommen, der als Folge der äußeren Lebensbedingungen der Protozoen auftritt. Die Formen des Zeugungskreises sind von den einzelnen Autoren mit ganz verschiedenen Namen belegt worden, die in folgender Tabelle einander gegenübergestellt sind:

Schaudinn (1899, 1900), *Lühe* (1900)	*Lang* (1901)	*Grassi* (1902)	*Hartmann* (1903, Auffassung I)	*Dofleins* Modifikationen der letzteren
Schizont . . .	Monont	Monont	Agamont (agames Individuum)	das „Kokzidium", die „Gregarine" etc.
Schizogonie . .	Monogonie	Monogonie	Agamogonie	
Merozoit . . .	Gymnospore (monogonisch)	Sporozoit (monogonisch)	Agamet	
	gametogene Monontengeneration		geschlechtliche Individuen (= Gamonten)	progame Teilungen der Gamonten
			Gamogonie	
Makrogamet . .	Makrogamet (Oogonium)	Makrospore	Makrogamet	
Mikrogametozyt	Antheridium	Antheridium	Mikrogametozyt	
Mikrogamet . .	Mikrogamet	Mikrospore	Mikrogamet	
Kopula	Zystozygote			
Sporont (Oozyste)	Amphiont	Amphiont	Zygote	
Sporogonie . .	Amphigonie	Amphigonie	metagame Teilungen	(der Zygote)
Sporozoit . . .	Gymnospore (amphigonisch)	Sporozoit (amphigonisch)	Sporozoit	

Nach *Doflein* würde sich nach dieser Terminologie die Lebensgeschichte des Coccidium Schubergi folgendermaßen abspielen:

„Ein junges Kokzidium wandert in eine Wirtszelle ein (Fig. 128, I und II), wächst dort heran (III und IV)*) und vermehrt sich durch multiple Teilung (V bis VII). Die Nachkommen infizieren neue Zellen (VIII—X). Nachdem sich dieser Vorgang mehrmals wiederholt hat (nach mehreren agamen Generationen), treten junge Individuen auf (Gamonten), die beim Heranwachsen zweierlei verschiedene Wege einschlagen (XI und XII). Die einen (XIIa—XIIe) liefern die Mikrogameten, wir nennen sie die Mikrogametozyten, die anderen (XIa—XIc) liefern die Makrogameten, wir nennen sie Makrogametozyten. Nachdem je zwei Gameten kopuliert (XIII bis XIV) haben und die Karyogamie (XIV) eingetreten ist, umgibt sich die Zygote (XV) mit einer Hülle (Zyste). Innerhalb derselben erfolgen Teilungen, welche zur Bildung von jungen Kokzidien führen, von denen in diesem Falle je zwei in eine besondere Sporenhülle eingeschlossen sind. (Der Inhalt der Zygote zerfällt zunächst in 4 Sporenmutterzellen [XVI—XVIII], deren jede sich in zwei junge Kokzidien [Agameten] teilt [XIX—XX], nachdem sie sich mit einer festen Sporenhülle umgeben hat.)"

*) Da es durch ungeschlechtliche Vermehrung zur Bildung von Agameten führt, kann man es zum Unterschied von den Gamonten in diesem Stadium auch Agamont nennen.

Fig. 128.



Entwicklungskreis von Coccidium Schubergi. (Aus *Lang* nach *Schaudinn*.)

Entwicklungsgeschichte. Wenn wir die Entwicklungsgeschichte der Protozoen überblicken, müssen wir mit *Doflein* zu der Überzeugung kommen, daß die Deutung der Entwicklungsstadien von Protozoen im Sinne biogenetischer Betrachtungen, z. B. im Sinne des sogenannten biogenetischen Grundgesetzes, nur mit größter Vorsicht und Zurückhaltung erlaubt ist. Es ist vielmehr der Einfluß äußerer Faktoren, der bestimmte Formen im Laufe der Entwicklung zutage treten läßt, maßgebender, als es die atavistischen Vorgänge sind. Mit *Bütschli* wird man deshalb „die Ausbildung bestimmter Formen nicht ohne weiteres als einen Rückschlag zu einer früheren Organstufe der Protozoen auffassen, sondern vielmehr als eine bestimmter Zwecke wegen allmählich erlangte besondere Ausbildung der Sprößlinge. Nur im ersteren Falle läßt sich die allmähliche Entwicklung der Organisation des Muttertieres aus dem Fortpflanzungskörper (Sprößling, Spore etc.) als ein der ontogenetischen Entwicklung der höheren Organismen entsprechender Vorgang betrachten. In letzterem Falle hingegen könnte man höchstens von einer Metamorphose sprechen, die die Protozoen infolge des sich in ihren Entwicklungsgang häufig einschiebenden Enzystierungsprozesses durchmachen“. Auch *Doflein* teilt diese Ansicht.

Viele Protozoen sind so kompliziert gebaut und besitzen so große Körperformen, daß man vielfach im Zweifel ist, ob man diese niedersten tierischen Lebewesen als einzellig auffassen kann. Die niedersten Formen der Protozoen nähern sich andrerseits oft dem Typus der sogenannten Kernzellen, d. h. solcher Zellen, die wesentlich nur den Bau und die Substanz eines Kernes besitzen. Den Übergang zu den Metazoen bilden jedenfalls die in der Ausbildung ihrer Organellen sehr hoch entwickelten Protozoen, bei denen entweder außerordentlich komplizierte Organellen vorhanden sind oder bei denen eine Vereinigung einer ganzen Anzahl von Individuen stattfindet. Die Protozoenkolonien oder Zellstöcke treten als eine Vereinigung von Zellen im Sinne eines einheitlichen Tieres auf und sind von den Metazoen oft sehr schwer zu unterscheiden; sie bilden eben eine Zwischenstufe und den Übergang zu den höher organisierten Tieren mit zusammengesetzten Geweben.

Generationswechsel. Von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Entwicklung der Protozoen ist der Generationswechsel, d. h. das abwechselnde Vorkommen von geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung bei einer und derselben Art. Daß äußere Bedingungen von erheblichem Einfluß auf den Generationswechsel sind, wird wohl nicht zum wenigsten mit durch das häufig beobachtete zeitliche Zusammenfallen des Generationswechsels mit dem Wirtswechsel bewiesen.

Die bei vielen oder gar allen Protozoen vorkommende Abwechslung in der Fortpflanzung — einerseits die ungeschlechtliche durch Teilung, andrerseits die der Befruchtung folgende Vermehrung — gab *Weismann* zu besonderen teleologischen Betrachtungen Anlaß. Er hielt die Protozoenzellen in dem Sinne für unsterblich, daß durch und während der Teilung das Leben der Zellen ohne den natürlichen Tod der Mutterzelle auf zwei oder mehrere Individuen übergeht.

Lebensbedingungen. Wenn wir die Lebensbedingungen der Protozoen kurz skizzieren, so gilt als Gesetz, daß sie ausnahmslos für die normalen Lebensvorgänge genügender Feuchtigkeit, häufig auch be-

stimmter Temperaturen bedürfen. Viele Protozoen sind außerordentlich empfindlich gegen Wärmeschwankungen und entwickeln ihre volle Lebensenergie nur innerhalb ziemlich enger Temperaturgrenzen. Überhaupt sind die meisten Protozoen sehr empfindlich gegen äußere Einflüsse und büßen vielfach bei Veränderung der Lebensbedingungen rasch ihre Lebensfähigkeit ein. Die Atmung findet nicht nur in sauerstoffreichem Medium statt, sondern wir kennen gerade so wie bei den Bakterien auch unter Sauerstoffabschluß, d. h. anaërob lebende Protozoen. Zu letzteren gehören namentlich die saprozoischen, d. h. in Faulflüssigkeiten lebenden Arten und die protozoischen Darmschmarotzer niederer und höherer Tiere. Es gibt sowohl obligatorische wie **fakultative Anaërobier.**

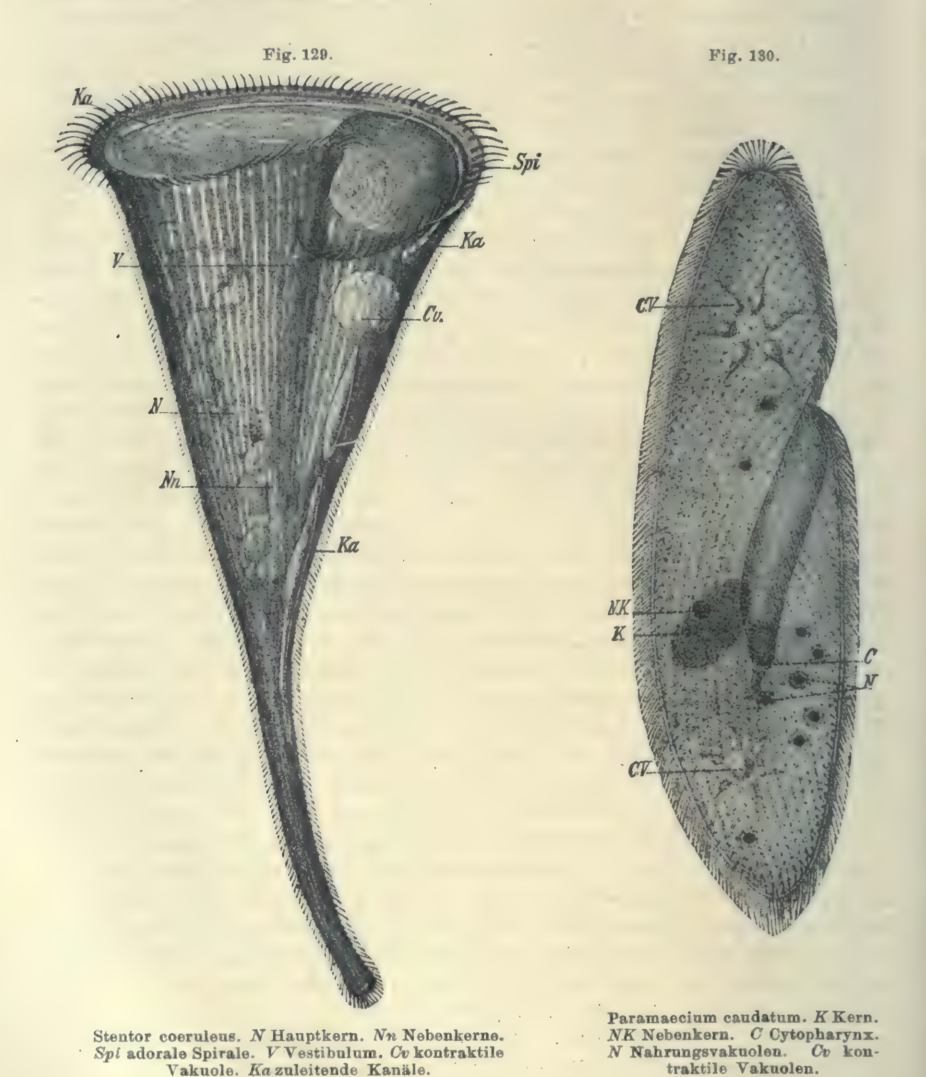
Die Ernährung findet teils durch Aufnahme von gelösten Stoffen in das Zellinnere auf dem Wege der Osmose statt, teils durch Aufnahme von korpuskulären Elementen. So werden z. B. Bakterien, Pflanzenteile usw. in das Innere der Protozoen aufgenommen. Für diese Zwecke dienen bei vielen Protozoen, namentlich den räuberisch lebenden, mit festen Hüllen versehene besondere Organe. Während die Amöben mit jedem Teil ihres Körpers ein Objekt, z. B. Bakterien, umfließen, dann in das Zellinnere aufnehmen und verdauen können, sind bei manchen freilebenden Arten, die eine Kutikula haben, Zellöffnungen für Ein- und Ausfuhr der Nahrung — Mund, Schlund und After: Zytostoma, Zytopharynx (Fig. 130) und Zytopyge — und ferner Organellen zur Heranschaffung oder zum Aufsuchen der Nahrung notwendig. Bei vielen Arten erfüllen die Bewegungsorganellen auch diese Zwecke, bei anderen aber, z. B. den festsitzenden, sind die Zilien oder Geißeln um den Mund angeordnet und dienen allein der Nahrungsaufnahme. Man bezeichnet derartige Organellen dann als Strudelapparate. Der Nahrungsaufnahme dienen auch die vom Ektoplasma ausgehenden Saugröhren, die bei manchen Arten beweglich sind (Fig. 129 *Ka*). Die Reste der im Zellinneren verdauten Stoffe, welche die Fäkalien darstellen, werden durch den präformierten Zellafter (Zytopyge) entleert.

Der Exkretion der Stoffwechselprodukte und vielfach zugleich der Atmung dienen die kontraktilen und pulsierenden Vakuolen (Fig. 129 u. Fig. 130). Die Vakuolen sind vielfach, z. B. bei den Flagellaten und Ziliaten, an ganz bestimmten Stellen der Zelle gelegen und mit einem Kanalsystem verbunden, durch das gelöste und gasförmige Stoffe zu- und abgeführt werden. Die Zahl der Vakuolen ist bald konstant, bald bei ein und derselben Art sehr verschieden.

Einteilung der parasitischen Protozoen.

Bezüglich des Verhaltens zum Wirtsorganismus unterscheiden wir bei den parasitischen Protozoen 3 Arten, die Kommensalen, Symbionten und die echten Parasiten. Unter Kommensalen verstehen wir Protozoen, die sich von den Abfallstoffen oder den unbenutzten Nährstoffen des Wirts z. B. in seinem Darmkanal oder in anderen Körperhöhlen nähren. Sie haben von dem Wirtsorganismus Vorteil und fügen ihm keinen Schaden zu, sondern führen ein rein saprophytisches Dasein. Die Symbionten nähren sich vom Wirte und bieten ihm zugleich Vorteile dar. Die echten Parasiten leben von den Nährstoffen des Wirtsorganismus, und zwar auf dessen Kosten, indem sie ihn im allgemeinen oder bestimmte Teile seines Körpers

oder seiner Zellen schädigen. Je nachdem diese 3 Kategorien auf der Oberfläche des Wirtsorganismus oder in dessen Innern leben, unterscheiden wir Ento- und Ektokommensalen, Ento- und Ektosymbionten und Ento- und Ektoparasiten.



Stentor coeruleus. *N* Hauptkern. *Nn* Nebenkerne. *Spi* adorale Spirale. *V* Vestibulum. *Cv* kontraktile Vakuole. *Ka* zuleitende Kanäle. (Nach *Doflein.*)

Paramaecium caudatum. *K* Kern. *NK* Nebenkern. *C* Cytopharynx. *N* Nahrungsvakuolen. *Cv* kontraktile Vakuolen. (Nach *Doflein.*)

Die wichtigsten Vertreter der dritten Klasse sind die pathogenen Protozoen. Organparasiten nennt man solche, die in den Hohlräumen der Organe, mag es sich auch nur um die mikroskopisch kleinen Lymphspalten handeln, leben. Die Gewebsparasiten finden sich im Gewebe selbst. Unter Zellparasiten versteht man solche, die nur in Zellen vorkommen; unter ihnen gibt es Parasiten, die das Plasma, andere, die den Kern bevorzugen. Viele Protozoen kommen

nur in bestimmten Zellarten vor, während sich andere, wenn sie in einen Körper eingedrungen sind, unter Umständen in allen Geweben gleichmäßig vermehren. Es muß allerdings betont werden, daß sich die scharfe Differenzierung in Zell-, Blut- und Organparasiten für die meisten pathogenen Arten nicht durchführen läßt. Manche Protozoen finden sich nur bei einer Tierspezies, während andere bei verschiedenen Arten vorkommen. Zu den ersteren gehören z. B. die Malariaparasiten, die nur beim Menschen (und vielleicht den menschenähnlichen Affen) vorkommen, zu den letzteren z. B. die Tsetseparasiten.

Art der pathogenen Wirkung.

Für die Beurteilung der Rolle, die die parasitischen Protozoen in der Pathologie spielen, ist es von Bedeutung, in welchen Organen oder Geweben sich die Parasiten mit Vorliebe ansiedeln, wie groß ihre Vermehrungsfähigkeit unter dem Einfluß der Abwehrbestrebungen des infizierten Individuums ist, und endlich inwieweit die Stoffwechselprodukte der Parasiten für den Wirtsorganismus giftig sind. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit werden z. B. durch ihre Neigung und Fähigkeit, sich im Gehirn und seinen Häuten anzusiedeln und zu vermehren, die Ngana-Trypanosomen durch die schrankenlose Vermehrung im Blut, die Piroplasmen und Malariaparasiten durch die Zerstörung der roten Blutzellen gefährlich; die Kokzidien und Dysenterieamöben schädigen durch ihre gewaltige Vermehrung im Darmepithel und in der Leber und die daraus resultierende Zerstörung der Gewebe die Funktion lebenswichtiger Organe des Wirtes.

Haben die Gewebs- und Zellschmarotzer eine große Vermehrungsfähigkeit, so können sie auch mechanische Reiz- und Druckwirkungen entfalten und so Reaktionserscheinungen seitens der Organe oder bestimmter infizierter Zellen auslösen. Diese Reaktionswirkungen sind bei den Protozoen meistens, im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen, keine entzündlichen, sondern Degenerations-, Einschmelzungs- und Neubildungsvorgänge der Gewebszellen. Toxine sind bisher nur bei den Sarkosporidien nachgewiesen (*Braun* und *Teichmann*).

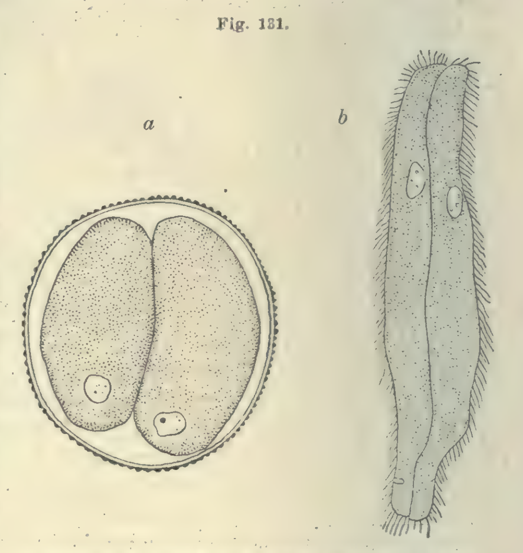
Am häufigsten führen zu solchen Schädigungen die eigentlichen Zellschmarotzer, die entweder aktiv, wie z. B. die Malariaparasiten, in bestimmte Zellen eindringen oder aber von den Gewebszellen aufgenommen werden, wie es für die Protozoen der Gruppe Leishmania angenommen wird. Manche Zellschmarotzer, z. B. die Gregarinen, haften mit dem größeren Teil ihres Leibes auch häufig nur der Oberfläche der Wirtszelle an, dringen nur mit einem Teil ihres Körpers, z. B. Ausläufern, in die Zelle und ernähren sich durch diese von den Zellen. Die in und an Zellen schmarotzenden Parasiten passen sich in ihrer Form weitgehend an die Wirtszelle an, wie umgekehrt die letztere durch den Parasiten Formveränderungen erleidet (Form und Größe der Blutzellen bei Tertianainfektion, Lage des Kernes bei Sporozoen-, Kokzidien- und Gregarineninfektion). Als Beispiel für die durch Zellschmarotzer hervorgerufenen Zellveränderungen können die nach Infektion mit Caryolysus lacertae an den Blutkörperchen der Eidechse gefundenen gelten. Der Kern wird verlagert und bis auf das drei- und vierfache vergrößert und zerfällt in mehrere Teile; die Zelle ist gleichfalls vergrößert und zeigt eine starke Anhäufung von verdicktem Protoplasma um den Parasiten.

Nicht alle Klassen der Protozoen liefern Vertreter für die drei obengenannten Kategorien der Kommensalen, Symbionten und echten Parasiten. Dagegen gibt es keine Metazoenklasse, bei der nicht die eine oder die andere Protozoenart parasitär vorkäme.

Anpassungsvermögen.

Bei ihrem Parasitismus lehnen sich die Protozoen, namentlich die echten Parasiten, die sich fast stets auch unter Erzeugung von pathologischen Veränderungen im Wirtsorganismus vermehren, abgesehen von ihrer Form, in ihren Funktionen in weitgehender Weise an die Organe und Zellen des Wirtsorganismus an. Das ist für die Pathologie sehr wichtig. Eine dieser Anpassungserscheinungen ist das Phänomen der Enzystierung vieler Arten, die eintritt, sobald sie in Gefahr geraten, unter dem Einfluß der Körpersäfte oder Körpersekrete (z. B. im Darm von Tieren) vernichtet zu werden. Die Enzystierung, zu deren Verständnis Fig. 131 dienen kann, geht oft mit der Einleitung von Vermehrungsvorgängen im Zellinnern einher, wobei sich in den Zysten Sporozoiten bilden. Diese haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bakteriensporen insofern, als sie meist auch widerstandsfähigere, der Arterhaltung dienende Formen sind. Nach der Auflösung der Zysten, die z. B. im Darmkanal oder in den Lymphsäften von geeigneten Tierarten stattfindet, werden die Sporozoiten frei und können nun den Entwicklungskreislauf von neuem beginnen.

Fig. 131.



Monocystis. *a* junge Zyste mit zwei Individuen; *b* zwei aneinander liegende freie Gregarinen. Beginn der gemeinsamen Enzystierung. Vergr. 37 : 1. (Nach *Cuenot.*)

Aber auch die saprozoischen Protozoen können sich an den Aufenthalt in Wirtstieren, namentlich in deren Darminhalt, anpassen, sei es vorübergehend, sei es dauernd. Eine besondere Bedeutung für die Pathologie hat die Anpassung der Protozoen an die Lebensbedingungen der blutsaugenden Insekten und Würmer gewonnen. Denn fast alle im Blut- oder Lymphgefäßsystem der höheren Tiere vorkommenden Protozoen stammen aus dem Darm oder aus den Drüsen des Stech- und Beißapparates der genannten Blutsauger, die sie beim Stechen oder Beißen in oder auf die Haut der Tiere oder des Menschen bringen. Die Annahme liegt nahe, daß sie sich im Darm der Insekten in gleicher Weise an die Nährstoffe wie an die protozoenfeindlichen Stoffe des Blutes, das von den Insekten gesaugt wurde, angepaßt haben. Sie gewöhnen sich im Darm des Blutsaugers auch an die osmotische Ernährung durch die Oberfläche und verlieren die Fähigkeit, feste Nahrungsstoffe aufzunehmen. Als Folge des Überflusses an Nahrungsstoffen, die ihnen im Darm und im Blut stets zur Verfügung stehen, tritt bei den Protozoen dieser Gruppe als wichtige Eigenschaft eine starke und schnell erfolgende Vermehrungsfähigkeit im Blut und in der Lymphe auf. Da sich Anpassungserscheinungen dieser Art möglicherweise auch dauernd bei saprozoischen Protozoen vollziehen können, verdienen die letzteren, namentlich die als Darmschmarotzer vorkommenden, die Beachtung der medizinischen Protozoenforscher und der Pathologen.

Immunität.

Pathogene Protozoen lösen im Organismus der Metazoen, die sie befallen haben, vielfach Immunitätsvorgänge aus. Bei manchen Arten ist eine Immunisierung auf keine Weise gelungen. Es genügt andrerseits bei einigen Protozoenarten nur eine ganz leichte Erkrankung des Wirtes, um eine Unempfänglichkeit gegen die natürliche und künstliche Infektion hervorzurufen, z. B. bei den Piroplasmosen. Dieser Zustand ist oft durch eine chronische Infektion bedingt, die allerdings zu Exazerbationen führt, sobald den infizierten Körper Schädigungen treffen. Bei anderen Protozoenkrankheiten wird erst nach langem Bestehen der Infektion eine Immunität beobachtet. Ein Beispiel hierfür bietet die Immunisierung der Neger in endemischen Malariagegenden. Wir wissen durch die Untersuchungen von *R. Koch*, daß diese Unempfänglichkeit der Neger gegen die Malariainfektion durch eine chronische Infektion im Kindesalter zustande kommt. Die Protozoenimmunität ist im Gegensatz zur Bakterienimmunität auch viel weniger vollständig. Sie kann durch äußere schädigende Einflüsse, die ein Individuum treffen, zeitweilig oder dauernd verloren gehen (labile Immunität nach *Schilling*). Eine wahre Immunität von verschieden langer Dauer kann da zustande kommen, wo durch Spontanheilung beim ersten Anfall oder durch Anwendung chemischer Mittel alle Parasiten im Körper abgetötet wurden. Reinfektionen sind, so lange dieser Zustand dauert, dann erfolglos. Meist handelt es sich aber nur um eine vorübergehende Immunität. Im allgemeinen ist bei allen Protozoeninfektionen die Immunität gegen Neuinfektion eine Folge einer latenten und meist labilen Infektion.

Bezüglich der künstlichen Immunisierung muß unser Bestreben darauf hinausgehen, durch Entdeckung geeigneter Abschwächungsmethoden Vakzinen herzustellen, um mit Hilfe der unschädlichen, weil wenig virulenten Infektionserreger gegen die vollvirulenten anzukämpfen. Bei den Trypanosomenkrankheiten ist dieser Weg bereits mit Erfolg beschritten worden, und es ist anzunehmen, daß bei seiner methodischen Verfolgung noch vieles zu erreichen ist. Vielleicht gelingt es auch, das Serum spontan oder künstlich immunisierter Tiere für die Zwecke der Schutzimpfung und Therapie heranzuziehen. Bei einigen Trypanosomenkrankheiten sind bereits spezifische Schutzstoffe im Serum immuner Tiere (parasitizide Ambozeptoren) nachgewiesen worden, daneben Präzipitine, agglomerierende Antikörper, in vitro lytisch wirkende Körper, Opsonine und komplementbindende Stoffe. Wenn wir erst über die Art, wie die Protozoen ihre pathogene Wirkung entfalten, näher orientiert sind, wenn wir erkennen können, ob sie und gegebenenfalls welche Giftstoffe sie abscheiden, und wenn wir über die Gewinnung der letzteren Genaueres wissen, dann wird auch dieses Forschungsgebiet sicher nicht fruchtlos bleiben.

Protozoen und Zellularpathologie.

Zum Schlusse ist noch mit einigen Worten der Beziehungen der Protozoen zur Zellularpathologie zu gedenken. Ebenso wie durch die Bakterien können auch durch die einzelligen tierischen Lebewesen pathologische Prozesse an den Zellen eingeleitet werden. Es kommt zu atypischen Teilungsfiguren, zu pathologisch vermehrter Zelltätigkeit, zur Bildung von Riesenzellen und zur Nekrose der neugebildeten Zellen. Manche Forscher neigen dazu, die Zellveränderungen, wie sie in den echten Geschwulstbildungen beobachtet und ganz all-

gemein als „Einschlüsse“ bezeichnet werden, für spezifische Produkte einer Protozoeninfektion oder gar für parasitäre Protozoen zu halten. Das ist aber wissenschaftlich nicht ohneweiters zulässig, denn bevor die Protozoennatur dieser fraglichen Zelleinschlüsse anerkannt wird, müßte zuvor der Entwicklungskreislauf aufgedeckt, mindestens aber die Zellnatur der Gebilde mit Sicherheit festgestellt sein. Andrerseits muß aber erwiesen werden, daß die in den Zellen der Geschwülste vorkommenden Körper nicht Degenerationserscheinungen sind, die vielleicht unter dem Einfluß der noch unbekannten Erreger entstanden sind. Die als Protozoen gedeuteten Einschlüsse in Krebszellen und in den zelligen Wucherungen des Molluscum contagiosum, die Vakzinekörperchen in der Hornhaut der mit Pockenvirus infizierten Kaninchen sind vielleicht nichts weiter als durch noch unbekannte Erreger bedingte spezifische Degenerations- oder Ausfällungserscheinungen der Zellen.

Wenn man die Protozoen als niedrigste Formen von Lebewesen bezeichnet, verknüpft man, worauf mit Nachdruck *v. Wasielewski* hinweist, mit dieser Auffassung häufig die irrige Vorstellung, als ob die Protozoen keine Entwicklungsreihe, ähnlich derjenigen der Metazoen bis zu dem Zustand, in dem wir sie jetzt finden, hinter sich hätten. Man sollte auf Seiten der medizinischen Biologen mehr, als dies bisher geschieht, die Gedankenreihen berücksichtigen, denen *v. Wasielewski* in so prägnanter Weise Ausdruck gegeben hat:

„Man glaubt in ihnen die niedrigsten Lebensformen vor sich zu haben und bezeichnet sie als Urwesen, weil man annimmt, daß sie den Urformen des Lebens am ähnlichsten geblieben sind. Dabei wird in der Regel nicht berücksichtigt, daß sie von letzteren durch ebensolange Entwicklungsreihen entfernt sein können, wie die höchstentwickelten Tiere. Denn genau so lange Zeit, wie der Zellenstaat der Vielzelligen bis zu seiner heute erreichten Vollendung gebraucht hat, um die Verrichtung seiner zahlreichen Zellen und Gewebe zu vervollkommnen, haben auf der anderen Seite die Protisten hinter sich, um alle Fähigkeiten organischen Lebens auf kleinstem Raume zu vereinigen und Kraftleistungen zu ermöglichen, die den Leistungen der höchstentwickelten Vielzelligen ebenbürtig sind. Die Betätigung der Protisten als Gesteinsbildner, in der Gärungsindustrie und als Seuchenerreger findet kaum ihresgleichen in den Umwälzungen, welche auf der Erde durch vielzellige lebende Wesen hervorgebracht sind oder werden.“

Systemeinteilung.

Von *Doflein* und *v. Prowazek* ist ein System der Protozoen aufgestellt worden, das auf der Einteilung der Urtierchen von *Bütschli* in Sarkodina, Sporozoa, Mastigophora und Infusorien fußt und sicher noch nicht ein endgültiges ist, weil die noch in der Entwicklung begriffene Forschung ständig neue Tatsachen zutage fördert oder eine andere Systematik verlangt. Für den jetzigen Stand der Wissenschaft aber ist dieses System, in dem *Doflein* die Unterstämme der Plasmodromen und Ziliophoren abgrenzte, immerhin sehr brauchbar und zur raschen Orientierung geeignet.

Stamm: Protozoa.

I. Unterstamm: **Plasmodroma.** Protozoen mit Pseudopodien oder Geißeln als Fortbewegungsorganen, einem oder mehreren bläschenförmigen Kernen, iso- oder anisogamer Befruchtung und einem meist dizyklischen Entwicklungskreis, in dem geschlechtliche Generationen mit ungeschlechtlichen abwechseln *(Doflein).*

I. Klasse: **Mastigophora.** Bewegung durch Geißeln.

I. Unterklasse: Phytomastigina.
1. Ordnung: Chrysomonadina.
2. „ Cryptomonadina.
3. „ Dinoflagellata.
4. „ Euglenoidina.
5. „ Chloromonadina.
6. „ Phytomonadina.

II. Unterklasse: Zoomastigina.
1. Ordnung: Protomonadina.
2. „ Polymastigina.
3. „ Hypermastigina.
4. „ Distomatina.
5. „ Cystoflagellata.

II. Klasse: **Rhizopoda.** Bewegung durch Pseudopodien.

1. Ordnung: Amoebina.
2. „ Rhizomastigina.
3. „ Heliozoa.
4. „ Radiolaria.
5. „ Foraminifera.
6. „ Myzetozoa.

III. Klasse; **Sporozoa.** Bewegung verschiedenartig. Vermehrung durch zahlreiche Fortpflanzungskörper (Sporen).

I. Unterklasse: Telosporidia.

1. Ordnung: Coccidiomorpha.
I. Unterordnung: Coccidia.
II. „ Haemosporidia.

2. Ordnung: Gregarinida.

I. Unterordnung: Eugregarinaria.
II. „ Schizogregarinaria.

II. Unterklasse: Neosporidia.

1. Ordnung: Cnidosporidia.

I. Unterordnung: Myxosporidia.
II. „ Mikrosporidia.
III. „ Aktinomyxidia.

2. Ordnung: Sarcosporidia.
3. „ Haplosporidia.

II. Unterstamm: **Ciliophora.** Protozoen mit zahlreichen Zilien als Bewegungsorganen, mit einem oder mehreren dicht gebauten Hauptkernen und einem oder vielen bläschenförmigen Nebenkernen (aber selten zahlreichen der letzteren Art allein) versehen. Befruchtung durch anisogame Verschmelzung oder durch Austausch von Kernsubstanzen ohne Verschmelzung der Zelleiber. Vermehrung nur durch einfache Teilung oder Knospung: die Befruchtung bedingt keine besondere Fortpflanzungsform *(Doflein).*

I. Klasse: **Ciliata.** Zilien während des ganzen Lebens vorhanden; Nahrungsaufnahme durch Osmose oder durch Zytostomie.

1. Ordnung: Holotricha.
2. „ Heterotricha.
3. „ Oligotricha.
4. „ Hypotricha.
5. „ Peritricha.

II. Klasse: **Suctoria.** Zilien nur in den Jugendstadien vorhanden. Nahrungsaufnahme durch röhrenartige Organellen.

Hartmann teilt die Protozoen in folgende 6 Klassen ein: 1. Sarkodina. — 2. Cnidosporidia. — 3. Mastigophora. — 4. Trichonymphidae. — 5. Telosporidia. — 6. Infusoria.

Da die Bewegungsorgane und die durch sie bedingte Art der Ortsbewegung die sinnfälligsten Differenzierungsmittel sind, ist es für denjenigen, der sich z. B. als Arzt nicht wie der zoologische Fachmann alle Einzelheiten der Protistenkunde aneignen kann, am leichtesten, das von *v. Wasielewski* aufgestellte Schema als Grundlage des Gliederungsprinzipes zu benutzen:

Ortsveränderung erfolgt	Klasse	Beispiel
durch 1—6—8 Geißeln	Mastigophora (Geißelträger)	Trypanosomen
„ Scheinfüße	Rhizopoda (Sarkodetierchen)	Amöben
„ Zellmuskeln (ohne freie Fortsätze)	Sporozoen (Sporentierchen)	Gregarinen
„ zahllose Wimpern	Ciliata (Wimpertierchen)	Balantidium

* * *

In den folgenden Vorlesungen werden die für die menschliche und tierische Pathologie wichtigsten pathogenen Protozoen besprochen werden: Dysenterieamöben, Trypanosomen, Kokzidien, Malariaparasiten, Piroplasmen usw., die sich auf alle Klassen mit Ausnahme der Suctoria verteilen. Für letztere ist eine Bedeutung für die Pathologie bisher nicht nachgewiesen.

Literatur:

Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1916.

Doflein und *Köhler,* Überblick über den Stamm der Protozoen. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Kisskalt und *Hartmann,* Praktikum der Bakteriologie und Protozoenkunde. 2. Teil: Protozoologie. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1921.

v. Prowazek, Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig, J. A. Barth, 1911. — Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung. 3. Aufl., herausgegeben von *Jollos*, Leipzig, J. A. Barth, 1922.

Braun, Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 5. Aufl., Würzburg, C. Kabitzsch, 1915.

Calkins, The Protozoa. Columb. Univ. Biolog. Soc., 1901.

R. Hertwig, Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 1, 1902.

Leuckart, Die Parasiten des Menschen. 1879—1890.

Schaudinn, Studien über krankheitserregende Protozoen. Plasmodium vivax usw. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 19, 1902. — Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Ebenda, Bd. 19, 1903. — Neuere Forschungen über die Befruchtung der Protozoen. Verh. d. Deutschen zool. Gesellsch., Breslau 1905. — Untersuchungen über den Generationswechsel der Kokzidien. Zool. Jahrb., Bd. 13. — Über Kernteilung bei Amoeba crystalligera. Sitzungsber. der Kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaften, 1894.

v. Wasielewski. Sporozoenkunde. Jena, G. Fischer, 1896. — Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Heft 1: Kokzidien; Heft 2: Blutschmarotzer. Leipzig, J. A. Barth, 1904 u. 1908.

Schilling, Immunität bei Protozoeninfektionen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Hartmann und *Schilling*, Die pathogenen Protozoen und die durch sie verursachten Krankheiten. Berlin, J. Springer, 1917.

52. VORLESUNG.

Amöbendysenterie.

Geschichtliches.

Die Dysenterie wird bereits in den Schriften des Sanskrits und in den Werken der alten Ärzte vor und nach Christus erwähnt. Wenn aus diesen Beschreibungen auch nicht mehr mit Sicherheit entschieden werden kann, ob es sich damals um bazilläre Ruhr oder um Amöbendysenterie gehandelt hat, so ist es doch höchstwahrscheinlich, daß die vorwiegend in den Tropen und Subtropen verbreitete, durch Amöben verursachte Ruhr auch in jenen weit zurückliegenden Zeiten schon in den Ländern geherrscht hat, in denen sie auch heute noch vorkommt. Bei dieser Form der Ruhr hat man lange vergeblich nach den Erregern gesucht. Über Amöbenbefunde in den Dejekten gesunder und darmkranker Menschen hatten namentlich *Lewis* und *Cunningham* in den Jahren 1870 und 1871 aus Indien und *Lösch* berichtet. *Lösch* kam in gleicher Weise wie *Grassi* zu dem Schlusse, daß die im Kolon vorkommenden Amöben, die er als Amoeba coli Lösch bezeichnete, mit den Erkrankungen des Dickdarms nichts zu tun hätten. Erst durch die Untersuchungen von *R. Koch* und *S. Kartulis* wurde die ätiologische Bedeutung einer bestimmten Amöbenart für die Dysenterie bewiesen. Amöben waren zwar schon vorher von verschiedenen Forschern in dysenterischen Geschwüren aufgefunden worden, aber ihre Beziehungen zu dem Krankheitsprozeß waren nicht völlig geklärt. *Kartulis* untersuchte bei einer großen Anzahl von Ruhrkranken die Entleerungen und fand fast regelmäßig in mehr oder minder großen Mengen eine wohlcharakterisierte Amöbe, — die Ruhramöbe. Auch in Schnitten (Fig. 132) gelang ihm wiederholt ihr Nachweis in der Tiefe des Gewebes, ebenso in Leberabszessen. Die späteren Forschungen von *Schaudinn*, *Viereck*, *Nocht*, *M. Hartmann* u. a. haben dann dieses Gebiet weiter erschlossen.

Die ätiologische Bedeutung der Amöben für die Dysenterie wurde in der Folgezeit allerdings verschiedentlich angezweifelt. So bestritten sie z. B. *Grassi* und andere italienische Forscher, weil sie diese Protozoen in den Dejekten des kranken Menschen oder in den Darmgeschwüren bei Ruhrleichen mikroskopisch oder in Schnitten häufig nicht nachweisen konnten, andrerseits aber auch im Darme gesunder Menschen Amöben fanden, die damals von den bei Dysenterie festgestellten nicht unterschieden werden konnten. Wir wissen jetzt, daß diese negativen Befunde keineswegs gegen die pathogene Bedeutung der Ruhramöben sprechen, denn es ist ja durch die bakteriologischen Forschungen erwiesen, daß es außer der Amöbendysenterie noch eine zweite Form der Ruhr gibt, die bazilläre oder epidemische Dysenterie, die bereits in Vorlesung 20 ausführlicher besprochen wurde.

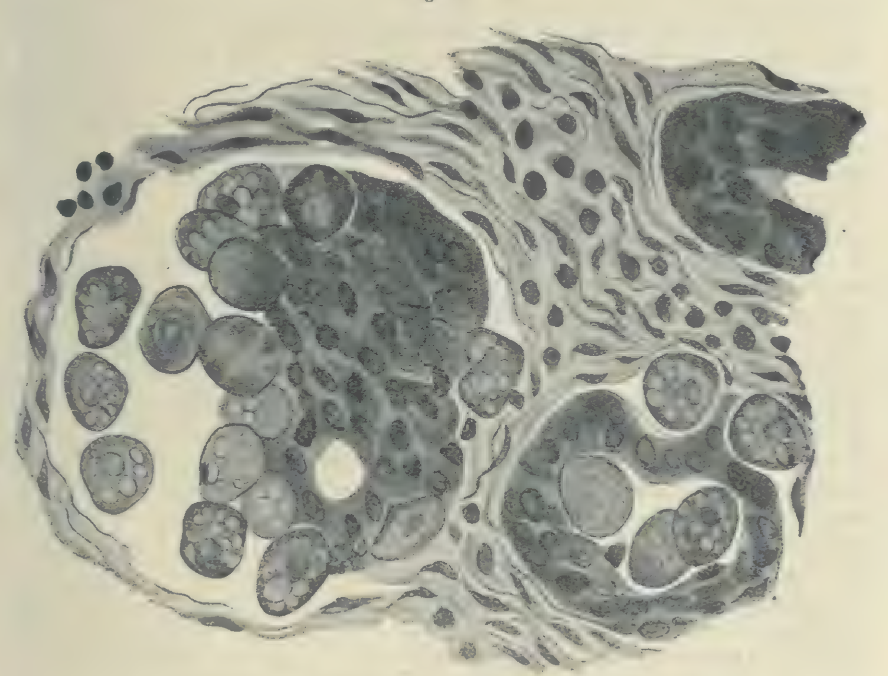
Klinische Erscheinungen.

Wenn wir zunächst das **klinische Bild der Amöbenruhr** kurz betrachten, so haben wir es mit einer anfangs fieberlos verlaufenden Krankheit zu tun, die nach wechselnder Inkubationszeit meistens zunächst akut unter kolikartigen Schmerzen und mit ausgesprochenem Tenesmus einsetzt, Erscheinungen, wie sie bei fast allen katarrhalischen Entzündungen der Dickdarmschleimhaut zu bestehen pflegen. Es stellen sich diarrhoische Entleerungen ein, die in typischen Fällen ein himbeergeleeartiges Aussehen haben und starke Beimengungen

von Blut und Schleim zeigen. Das Allgemeinbefinden der Kranken ist zunächst wenig gestört. Wenn keine entsprechende Behandlung erfolgt, macht der Krankheitsprozeß rasche Fortschritte und führt zur Geschwürsbildung in der Schleimhaut des Dickdarmes. Der ganze Leib ist druckempfindlich, und es stellt sich häufig Erbrechen ein. Die Stühle nehmen eine blutig-fäkulente Beschaffenheit an und riechen aashaft, die Schleimhaut des Dickdarmes wird in Fetzen abgestoßen. In diesem Stadium der Krankheit besteht nicht selten mäßiges Fieber. Viele akute Ruhrfälle kommen bei geeigneter Behandlung in 1—2 Wochen zur Genesung, bei einem großen Prozentsatz der Fälle aber schließt sich an das akute Stadium eine chronische Erkrankung an. Diese



Fig. 132.



Ruhramöben in den Drüsenschläuchen der Darmwand. (Nach *Kartulis*).

sich oft über viele Jahre hinziehenden, mit Rezidiven und Latenzperioden abwechselnd einhergehenden chronischen Erkrankungen bilden eine ernste Gefahr für die Kranken selbst und als ständige Infektionsquellen auch für deren Umgebung. Der Ernährungszustand der Patienten nimmt rasch ab, sodaß ein Zustand der Inanition und Erschöpfung entsteht, in dem meist durch Herzschwäche oder Komplikationen der Tod eintritt.

Die gefährlichste und häufigste Komplikation der Amöbenruhr ist der Leberabszeß. Die Dysenterieamöben werden von den Geschwüren der Schleimhaut auf dem Wege der Lymphbahnen in die Leber verschleppt und erzeugen dort nekrotische Herde. Es kommt zur Einschmelzung des Lebergewebes, sodaß eine Abszeßhöhle entsteht. Die

operative Entleerung des Eiters vermag nur selten den tödlichen Ausgang des Grundleidens zu verhüten. Die Amöben können auch in das Gehirn, die Lunge und andere Organe verschleppt werden und daselbst zur Entstehung von Abszessen führen. Als Nachkrankheit entwickelt sich häufig eine Peritonitis, die durch Perforation zustande kommt und in der Regel zum Tode führt. Eine Komplikation der tropischen Dysenterie bilden ferner oft Entzündungen des Wurmfortsatzes, der Gelenke und Sehnenscheiden. Eine Folge der schweren, durch die Darmerkrankung bedingten Ernährungsstörungen und Autointoxikationen sind wahrscheinlich die nicht selten nach Ruhr beobachtete Myelitis und Neuritis.

Obduktionsbefunde.

Die **Sektionsergebnisse** lassen erkennen, daß die tropische Ruhr vor allen Dingen eine Erkrankung der Dickdarmschleimhaut ist. Die Prädilektionsstellen für den Sitz der dysenterischen Veränderungen sind das Coecum und die Flexura sigmoidea. Ebenso oft ist aber auch die ganze Dickdarmschleimhaut krankhaft verändert. In den ersten Stadien des Krankheitsprozesses besteht eine hämorrhagisch-katarrhalische Entzündung und Schwellung der Solitärfollikel mit ödematöser Durchtränkung der Schleimhaut. Die pathologischen Veränderungen am Darm entsprechen dem Sitz und der Verbreitung der Amöben, die durch die Epithelschichten der Schleimhaut, namentlich in den Drüsen, durchwandern und sich im submukösen Bindegewebe ansiedeln. Dort vermehren sie sich und führen zur Nekrose und Einschmelzung des Gewebes. So entstehen die Geschwüre. Je länger die Dysenterie besteht, desto stärker wird die Verdickung der Schleimhaut und desto tiefer greifen die Geschwüre. Die Ulzera zeigen alle Übergänge von leichtesten Erosionen bis zu tiefgehenden und ausgebreiteten Substanzverlusten von serpiginösem Charakter. Ihre Ränder sind unterminiert. Neben der durch die Ansiedlung der Amöben hervorgerufenen Gewebseinschmelzung sind Infiltrationen, fibrinöse Exsudation und Hämorrhagien der Schleimhaut für die Tropenruhr charakteristisch. Wenn der Krankheitsprozeß chronisch geworden ist, pflegt auch eine Hypertrophie der Muscularis mucosae vorhanden zu sein. Auch Verwachsungen der Serosa mit benachbarten Organen werden dann vielfach gefunden. Die Abszesse in der Leber bleiben entweder vereinzelt oder treten multipel auf und stehen dann häufig miteinander in Verbindung.

Ätiologie.

Die Erreger der tropischen Ruhr sind Amöben, d. h. Protozoen aus der Klasse der Rhizopoden. Der Name „Amöbe“ stammt von der Eigenschaft dieser einzelligen Mikroorganismen, ihre Gestalt zu verändern. Zur Fortbewegung und Herbeischaffung von Nährmaterial strecken sie bekanntlich gröbere und feinere Fortsätze, sogenannte Pseudopodien, aus. Es gibt saprophytische Amöben, die in Wasser, in faulenden Flüssigkeiten usw. leben, und parasitische Amöben. Zu den letzteren gehören die pathogenen. Die Leibessubstanz der Amöben besteht aus einem Kern und dem Plasma; letzteres zeigt vielfach, jedoch nicht regelmäßig eine innere dunklere Schicht, das Entoplasma, und eine äußere hellere Schicht, das Ektoplasma. Das Entoplasma ist gekörnt und enthält den Kern mit Kernkörperchen; das Ektoplasma ist homogen und glasartig.

Hartmann charakterisiert die Ordnung Amoebinae, zu denen die pathogenen Amöben gehören, mit folgenden prägnanten Worten: „Die Ordnung Amoebinae umfaßt Protozoen, die während des ganzen Lebens stark wechselnde Gestalt aufweisen und sich durch sogenannte Pseudopodien bewegen. Diese Eigentümlichkeiten sind bedingt durch das Fehlen innerer Skelettelemente und die nackte Oberfläche. Eine Differenzierung in Ekto- und Entoplasma sowie kontraktile Vakuolen sind nicht bei allen Formen vorhanden. Kerne, meist echte Karyosomenkerne, finden sich in der Ein- oder Mehrzahl. Die Fortpflanzung geschieht durch Zwei- oder Mehrteilung. Von Befruchtungsvorgängen ist sowohl Hologamie wie Merogamie und Autogamie nachgewiesen."

Man war geneigt, auf Grund der Untersuchungen von *Nocht*, *Viereck*, *Hartmann* u. a. anzunehmen, daß Tropenruhr durch mehrere Amöbenarten hervorgerufen werden könne. In Asien wurde als Erreger die Entamoeba histolytica Schaudinn, in Afrika und Amerika in der Regel die **Entamoeba tetragena s. africana** nachgewiesen. Aber durch die Untersuchungen von *M. Hartmann* ist es so gut wie sicher bewiesen, daß es sich hier nur um Spielarten der gleichen Amöbe handelt.

Fig. 133.

Entamoeba tetragena. Gewöhnliche vegetative Form in fixiertem und gefärbtem Präparat.

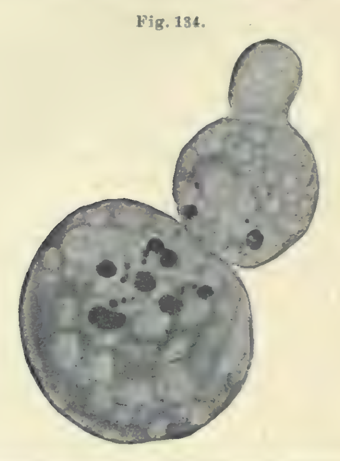
Die Ruhramöben.

Die **Dysenterieamöbe** (Taf. **76**, *Fig. 1*), von *Schaudinn* Amoeba histolytica genannt, hat im Ruhezustand eine runde Gestalt. Ihr Durchmesser beträgt 20—30 μ, der des Kernes 5—6 μ. Das Entoplasma ist feinkörnig und enthält meist die aufgenommenen Nahrungsstoffe, Bakterien, Blutzellen und feine Pflanzenfasern. Eigentliche, mit Pulsation ausgestattete Vakuolen fehlen, jedoch sind eigenartige, rundliche Gebilde in den Amöben zu sehen, die von manchen Autoren für Vakuolen gehalten werden. Die Beweglichkeit der Entamoeba histolytica ist sehr lebhaft. Im hängenden Tropfen, der bei Blutwärme gehalten wird, läßt sich leicht verfolgen, wie die Gestaltsveränderungen in rascher Folge vor sich gehen. Innerhalb einer Minute durchqueren diese Protozoen, indem sie dahinzufließen scheinen, das Gesichtsfeld. In Taf. **76**, *Fig. 2* ist in Anlehnung an eine Zeichnung von *Jürgens* versucht worden, die durch die Pseudopodienbildung bedingten Gestaltsveränderungen, die sich in wenigen Sekunden abspielen, festzuhalten. Sobald die Amöbe abzusterben beginnt, nimmt sie eine rundliche Gestalt an.

Hartmann hat die von *Viereck* als Zyste zuerst beschriebene Entamoeba tetragena (Fig. 133) näher studiert, ihren Entwicklungskreislauf aufgedeckt und ist dabei zu der Überzeugung gelangt, daß die Amoeba histolytica mit der tetragena identisch ist. Es soll nach diesem Autor die Amoeba histolytica ebenso wie die in Japan gefundene Amoeba nipponica und die Amoeba tropicalis nur eine Varietät der als Dysenterieerreger weitverbreiteten Amoeba tetragena sein. Was als Ergebnis der Forschung von *Hartmann* für die Entamoeba tetragena hier mitgeteilt wird, gilt daher auch für die Amoeba histolytica.

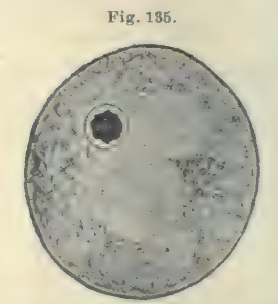
Im Entoplasma liegt als kugeliges Bläschen der Kern, der in einem mit Chromatinkörperchen ausgestatteten wabigen Liningerüst ein Karyosom enthält. In dem Karyosoma ist durch bestimmte Färbeverfahren ein Zentralkorn (Zentriol) nachweisbar. Im Inneren des Entoplasmas finden sich fast regelmäßig rote Blutkörperchen, selten Bakterien, im Gegensatz zur Entamoeba coli. Die Fortpflanzung geschieht durch Zweiteilung, wobei der in Mitose befindliche Kern stark in die Länge gezogen wird. Die in den Entleerungen Ruhrkranker häufig gefundenen, von den typischen Individuen abweichenden Formen hält *Hartmann* für

Fig. 134.



Degenerationsformen von Entamoeba tetragena. Vergr. etwa 1950fach. (Nach unpublizierten Zeichnungen von *Ornstein*).

Fig. 135.



Degenerationsform von Entamoeba tetragena mit großem Karyosom und aufgelöstem Außenkern. Vergr. etwa 1950 fach. (Nach *Hartmann*.)

Degenerationsformen, für die er zwei Typen angibt (Fig. 134 u. 135). Bei dem ersten Typus bläht sich der Kern und zerfällt schließlich in Chromatinklümpchen, bei dem zweiten verkleinert sich der Kern durch Verlust des Außenkernes.

Die Zystenbildung der Amöben (Fig. 136) erfolgt meist während der Heilung der Krankheit reichlicher als in den vorhergehenden Stadien. Die für die

Fig. 136.



Zystenbildung von Entamoeba tetragena. Vierkernige Zyste ohne Chromidialkörper. Vergr. etwa 1950 fach. (Nach *Hartmann*.)

Fig. 137.



Chromidienbildung bei Entamoeba tetragena. Vergr. etwa 1950 fach. (Nach *Hartmann*.)

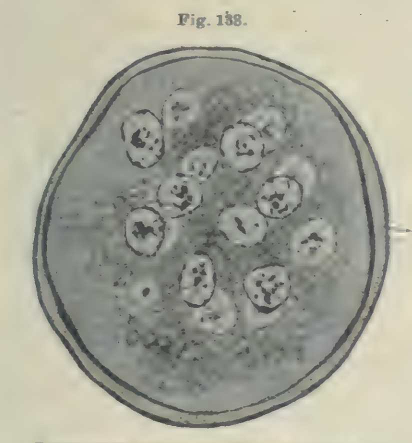
pathogenen Entamöben charakteristische Bildung von Chromidien (Fig. 137) aus dem Kern, der dabei seine normale runde Gestalt verliert und Ausbuchtungen zeigt, geht der Zystenbildung voraus. Vor der Bildung der Zystenmembran verschwinden alle Nahrungsreste aus der Amöbe, die Kugelgestalt annimmt. Nun setzt die Teilung der Kerne mit Spindel- und Zentriolenbildung wie bei den vegetativen Formen ein, der Chromidialkörper verschwindet, und die beiden Kerne bleiben in Ruhe, um sich nach einiger Zeit nochmals zu teilen, sodaß 4 Kerne entstehen. Wo im Laufe der Entwicklung die Befruchtung bei der Amoeba tetragena stattfindet, ist noch unbekannt.

Die Dysenterieamöben können mit saprophytischen und parasitischen Amöben verwechselt werden. Die ersteren werden bei diagnostischen Untersuchungen zu Zweifeln seltener Veranlassung geben, wohl aber einige der parasitischen, nicht pathogenen Arten, die beim Menschen vorkommen. Während die Entamoeba buccalis, die mitunter in hohlen Zähnen angetroffen wird, und die Entamoeba maxillaris s. Kartulisi, die gelegentlich bei Eiterungsprozessen im Unterkiefer gefunden ist, schon des Fundortes wegen seltener zu Irrtümern führen, ist die Kenntnis der Entamoeba coli Loesch wegen ihres Vorkommens im Darm und ihrer Ähnlichkeit mit der Dysenterieamöbe für die Differentialdiagnose von größter Bedeutung.

Differenzierung von der Entamoeba coli.

Die Unterschiede der **Entamoeba coli Loesch** (Taf. 77, *Fig. 1*) und der Entamoeba histolytica sind verhältnismäßig gering. Für die Unterscheidung ist von Wichtigkeit, daß die Entamoeba coli selbst bei reichlichem Blutgehalt des Stuhles niemals Blutkörperchen enthält oder höchstens ganz ausnahmsweise und dann nur vereinzelte *(Schiff)*. Ihr Kern ist nach *M. Mayer* chromatinreicher (ununterbrochener kreisförmiger Chromatinring) als der der Ruhramöbe (gezackter Kreis), ihre Pseudopodien sind weniger zähe. Ektoplasma und Entoplasma erscheinen im Ruhestande bei ihr nicht different; nur bei der Bewegung läßt sich das körnige Entoplasma von dem hyalinen, in die Pseudopodien ausfließenden Ektoplasma abgrenzen. Ein wichtiges Artkennzeichen für die Entamoeba coli ist ferner die Enzystierung. Es entsteht auf der Oberfläche eine gallertartige Schicht, aus der sich, nachdem eine Kernteilung stattgefunden hat, eine derbe Hülle bildet. Diese Zysten unterscheiden sich von denen der Dysenterieamöbe in charakteristischer Weise durch ihre größeren Dimensionen und durch ihre auch am lebenden Objekt gut erkennbaren 8, zuweilen 16 Kerne (Fig. 138). Bei der vegetativen Vermehrung der Entamoeba coli werden neben der einfachen Zweiteilung nach *Schaudinns* Untersuchungen gleichfalls 8 Kerne gebildet, um die sich 8 kleine Amöben gruppieren, die nach Zerfall des Mutterindividuums sich nach allen Seiten verteilen (Taf. 77, *Fig. 2*).

Fig. 138.



Zystenentwicklung bei Entamoeba coli Loesch. Sechzehnkernige Zyste. Vergr. etwa 1950 fach. (Nach *Hartmann* und *Withmore*.)

Die Entamoeba coli findet sich nach *Schaudinn* als harmloser Kommensale bei einem großen Prozentsatz von Menschen, z. B. in Ostpreußen bei 50% und in Berlin bei 20% der Untersuchten. Sie bewohnt den oberen Teil des Dickdarmes, erscheint meist in enzystierter Form im Stuhle und vermehrt sich im Darm durch Schizogonie und einfache amitotische Teilung.

Dauerformen.

Die Dysenterieamöbe bildet die Dauerformen (Zysten) dann, wenn die Lebensbedingungen für sie ungünstiger werden. Das scheint vor allen Dingen der Fall zu sein, wenn der dysenterische Prozeß beim Menschen in Heilung übergeht. Es entstehen zunächst Veränderungen, die *Schaudinn* folgendermaßen beschreibt: „Der Kern liegt ganz peripher, ist sehr verkleinert und meist in Gestalt einer platten Scheibe an der Grenze des Entoplasma zu finden. Oft wird er unter den Augen des Beobachters ganz ausgestoßen, indem sich ein Plasmabuckel mit ihm hervorwölbt und abschnürt. Die peripheren, ektoplasmatischen Teile des Plasma, die zuerst ganz homogen sind, nehmen an verschiedenen Stellen unter Buckelbildung eine parallel zur Oberfläche verlaufende feinfaserige Struktur an. Es wölben sich allmählich in 2 bis 3 Stunden, oft unter heftigen Strömungserscheinungen, im Innern des Plasma immer mehr solcher kleiner Buckel hervor, sie heben sich mehr über die Oberfläche in schönen, schließlich konzentrisch-faserig strukturierten Kugeln von 3—7 μ Durchmesser ab. Bald scheiden diese Kugeln, ohne ihre Struktur zu verändern, auf ihrer Oberfläche eine anfangs farblose, doppelt konturierte Membran ab. In einigen Stunden nimmt diese aber eine hell bräunlichgelbe Färbung und starkes Lichtbrechungsvermögen an; man kann nun im Innern der Kugel keinerlei Struktur mehr erkennen. Der Rest der Amöbe geht allmählich zugrunde.“ Diese Dauerzysten eignen sich besonders zur Infektion der Katze und des Menschen *(Kartulis, Walker).* Im alkalischen Darmsafte werden die Zystenwände aufgelöst oder quellen auf, sodaß die im Magen vor der Verdauung geschützten Amöben aus den Zystenwänden ausschlüpfen und in das Epithel eindringen können.

Künstliche Züchtung.

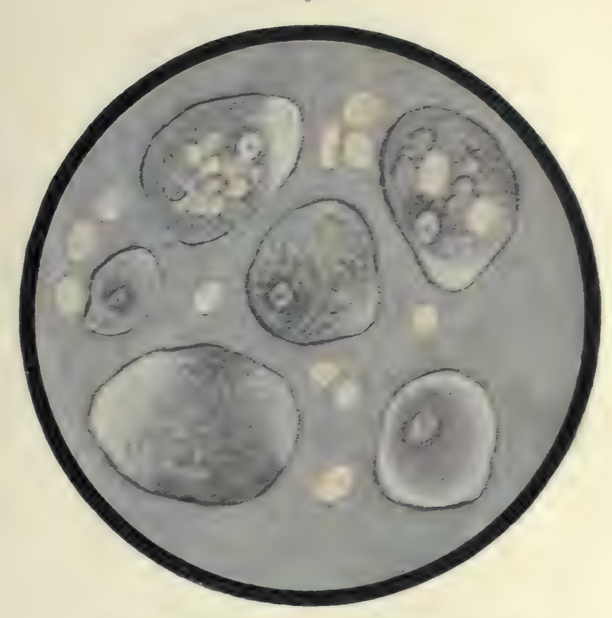
In neuerer Zeit wollen einige Untersucher die Entamoeba histolytica außerhalb des menschlichen Darms, z. B. im Kondenswasser von Agarröhrchen, gezüchtet haben, also in gleicher Weise, wie man bereits früher von den Stroh- und Erdamöben Kulturen gewonnen hatte. Diese Angaben bedürfen indessen noch der Bestätigung. Es gelingt jedenfalls nicht, von Amöben Reinkulturen in dem Sinne herzustellen, wie man Bakterienkulturen rein züchtet, denn alle Amöbenkulturen sind von Bakterien nicht zu befreien, weil die Bakterien im Innern der Zellen enthalten sind und von diesen als Nährmittel gebraucht werden.

Tierpathogenität.

Bezüglich der Tierpathogenität ist zunächst zu betonen, daß Amöbendysenterie als spontane Tierkrankheit nicht beobachtet wird. Wohl aber läßt sich bei einigen Tierarten, und zwar bei Hunden und vor allen Dingen bei jungen Katzen experimentell eine Infektion der Dickdarmschleimhaut mit Dysenterieamöben herbeiführen. Bei jungen Katzen kann man sowohl durch Verfütterung mit zystenhaltigem Material als auch durch hohe Klysmata von Milch oder Wasser, in denen vegetative oder enzystierte Formen suspendiert waren, nach 5—6tägiger Inkubation einen zum Tode führenden Krankheitsprozeß des Dickdarms mit Ansiedlung der Amöben in der Schleimhaut und daraus folgender Geschwürsbildung, Entzündung und Verdickung der Darmwand erzeugen. In Schnitten sind die Amöben zwischen den Epithelzellen, in der Tiefe der Geschwüre und in der Submukosa nachzuweisen. Während des Lebens äußert sich die Dysenterie der jungen Katzen durch blutigschleimige Durchfälle; die Tiere verweigern die Nahrungs-

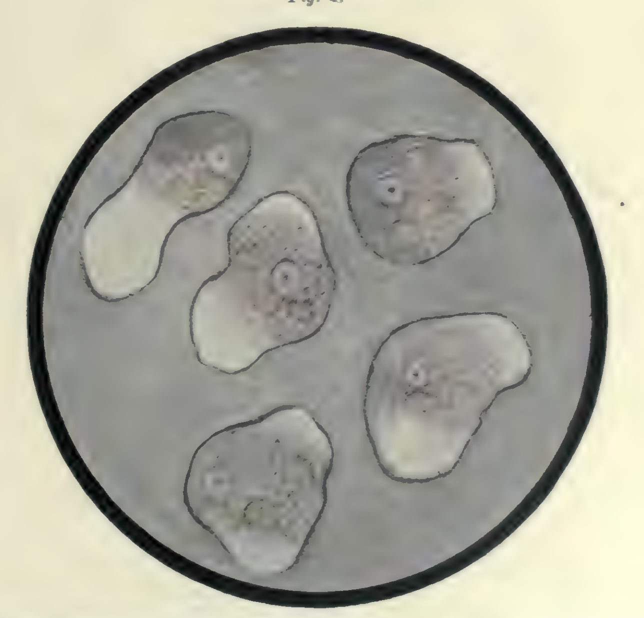


Fig. 1.



Entamoeba histolytica, im hängenden Tropfen gesehen.
Nach *Jürgens.*

Fig. 2.



Verschiedene Formen ein und derselben, in ihren Bewegungen verfolgten Ruhramöbe.
Nach *Jürgens.*

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

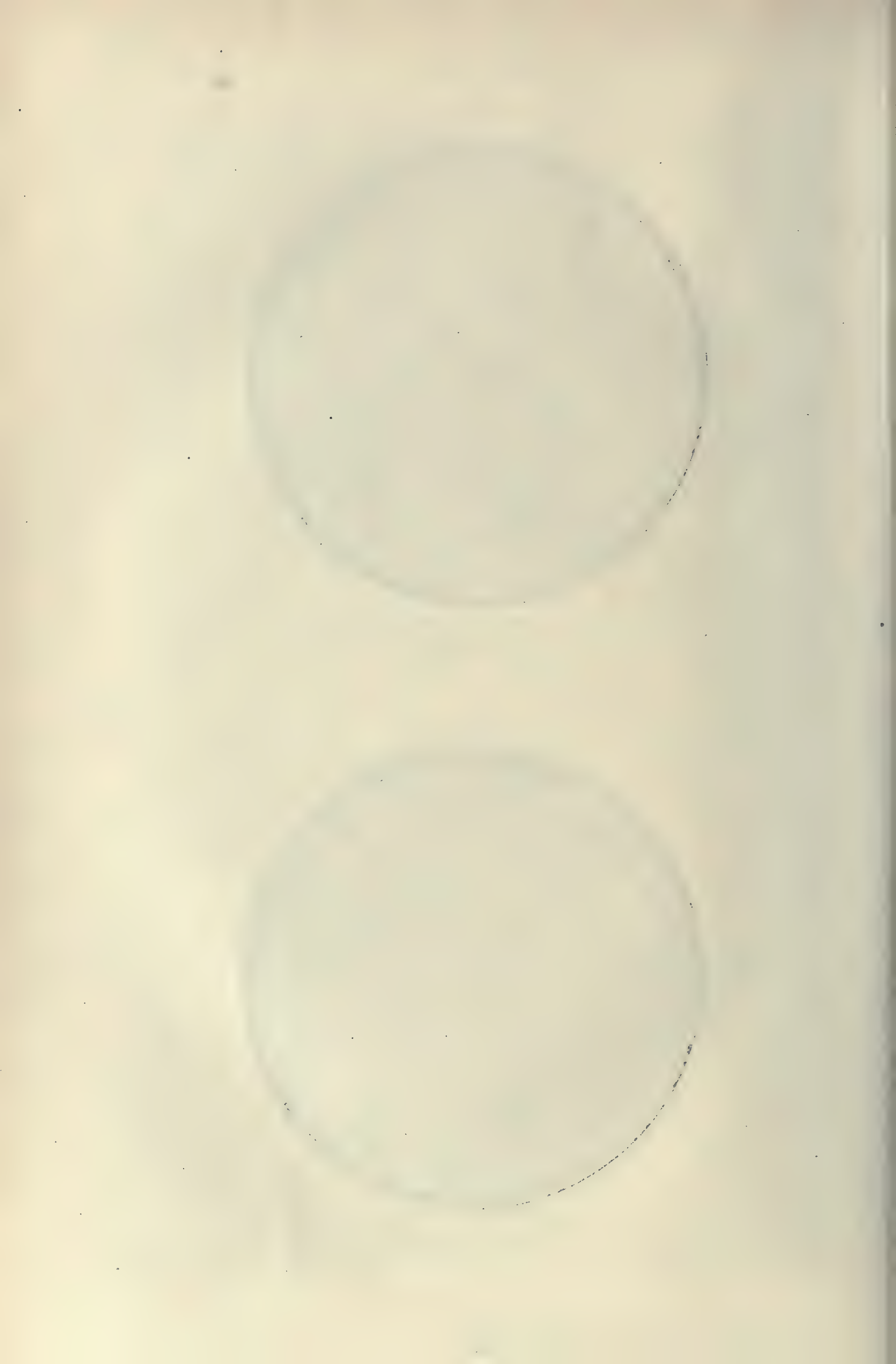
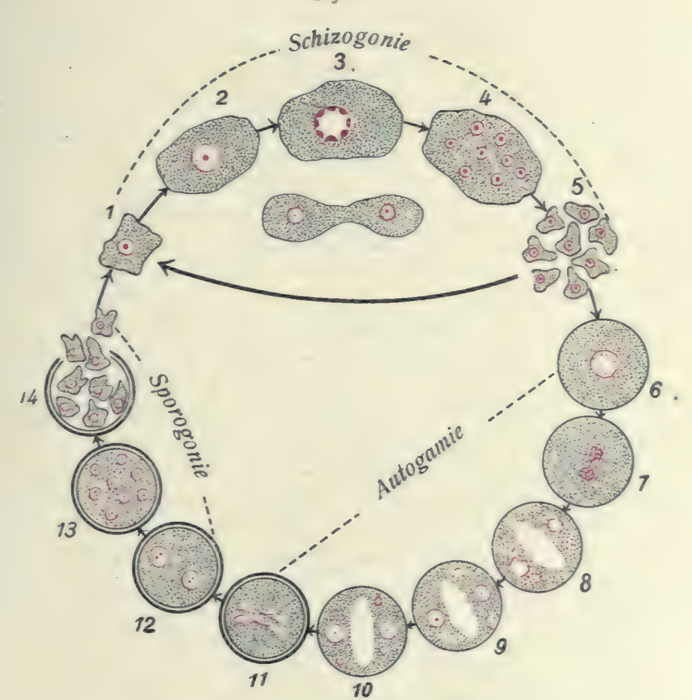


Fig. 1.



Amoeba coli.

Fig. 2.



Entwicklungskreislauf der Amoeba coli. Nach *Hartmann*.

1—5 Schizogonie der vegetativen Formen. *3* und *4* Kernvermehrung durch multiple Kernteilung. *5* Zerfallteilung. *3a* Zweiteilung der vegetativen Formen. *6—12* Autogamie innerhalb der Zyste. *7* erste Kernteilung. *8* darauf folgende unvollständige Zellteilung und Chromidienbildung. *9* Bildung der Gametenkerne aus den Geschlechtschromidien. *10* Bildung je zweier Reduktionskerne. *11* Teilung der reduzierten Gametenkerne im Wanderkern (männl.) und stationären Kern (weibl.). *12* die beiden Synkarien nach Verschmelzung der beiden Wander- und stationären Kerne. *13* und *14* Sporogonie innerhalb der Zyste. *13* Zyste mit 8 Kernen, die durch fortgesetzte Mitose aus den 2 Synkarien hervorgegangen sind. *14* Platzen der Zyste und Freiwerden der 8 jungen, durch Sporogonie entstandenen Amöben im Darm eines neuen Wirtes.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



aufnahme und gehen schließlich an Entkräftung zugrunde. Wichtig ist, daß auch bei den experimentell infizierten Katzen von *Marchoux* Leberabszesse mit Amöben beobachtet worden sind. Auch *M. Mayer* sah bei 126 Katzeninfektionen 4mal Leberabszesse auftreten, die außer lebenden Amöben auch Zysten enthielten.

Diagnose.

Eine sichere **Diagnose** der Amöbendysenterie ist nur durch die mikrobiologische Untersuchung möglich. Da mitunter beide Formen der Ruhr bei demselben Menschen vorkommen, darf man sich auch bei positivem Amöbenbefund nicht mit der mikroskopischen Untersuchung allein begnügen, sondern muß die kulturelle Untersuchung der Fäzes zum Nachweise etwaiger Ruhrbakterien stets als Ergänzung heranziehen; ebenso muß man auch in Gegenden, wo Amöbendysenterie häufiger vorkommt, bei positivem Befund von Dysenteriebazillen nach Amöben fahnden. Amöben in blutig-schleimigen Stühlen, besonders wenn sie im Innern Erythrozyten enthalten, sprechen stets für Amöbenruhr. Solche Stühle sind glasig-schleimig und leukozytenarm im Gegensatz zu den zähen, weißlichen Eiterstühlen der akuten Bazillenruhr, die „Reinkulturen" von Leukozyten darstellen (*Willmore* und *Shearman*).

Zum Nachweis der Amöben ist die geeignetste Methode die Untersuchung von Schleim und Eiterflocken aus den frisch entleerten Fäzes im hängenden Tropfen. Die Untersuchung der Stuhlproben muß möglichst bald nach der Entleerung geschehen, weil die Amöben, die sich nur in alkalisch reagierenden Substraten vermehren, in den rasch saure Reaktion annehmenden Fäzes bald zugrunde gehen. Kann man die Dejekte nicht gleich an Ort und Stelle untersuchen, so stellt man am besten hängende Tropfen und Deckglaspräparate zur späteren Untersuchung her. Ein heizbarer Objekttisch ist nicht unbedingt notwendig, weil die Amöben, wie sie in frisch entleerten Fäzes vorhanden sind, auch bei Zimmertemperatur ihre Beweglichkeit längere Zeit bewahren, namentlich dann, wenn man die Präparate einige Zeit im Brutschrank bei 37° C beläßt. Wenn die Dejekte noch ziemlich viel Nahrungsreste enthalten, sind sie mit physiologischer Kochsalzlösung zu verreiben. Um möglichst viele Amöben zu erhalten, empfiehlt es sich, den Patienten Karlsbader Salz zu geben, durch das die in den oberen Abschnitten des Darmes zahlreicher als in den unteren vorhandenen Amöben herausgeschwemmt werden. Man sucht zunächst bei schwacher Vergrößerung die Amöben auf, die durch ihr Lichtbrechungsvermögen, ihre grünliche Färbung, die Zell- und Bakterieneinschlüsse und ihre Größe dem Geübten ohne weiteres auffallen, und benutzt dann die Ölimmersion, um die Beweglichkeit und die Struktur der Amöben näher zu studieren. Differentialdiagnostisch kommt hauptsächlich die Entamoeba coli in Betracht, für deren Unterscheidung die wichtigsten Merkmale oben angegeben sind. Besondere Kennzeichen der Dysenterieamöben sind vor allen Dingen das Fehlen der Kernmembran und die Sonderung von Ektoplasma und Entoplasma im Ruhezustande. Bei den Zysten, die von Anfängern manchmal mit Luftblasen verwechselt werden, ist auf die Zahl der Kerne genau zu achten. Man kann die 4 kernigen Zysten der Dysenterieamöbe, die von einer einfachen Zystenhülle umgeben und

kleiner (6—15 μ) sind, von den 8- oder mehrkernigen, größeren (15—30 μ) und von einer derberen, doppelt konturierten Membran eingeschlossenen Zysten der Coliamöbe leicht unterscheiden. Schwieriger ist die Diagnose der bei chronischen oder in Heilung übergehenden Infektionen vorherrschenden kleinen sogenannten Minutaformen der Dysenterieamöbe. Sie sind, ebenso wie die aus ihnen hervorgehenden Zysten, vor allem an den reichlichen, mit Eisenhämatoxylin sich stark färbenden Chromidialklumpen (Plaques sidérophiles) kenntlich *(Hartmann & Bělař).*

Das gefärbte Präparat leistet für die Diagnostik nicht entfernt soviel wie das frische ungefärbte Objekt. Man kann in ihm die vegetative Form der Ruhramöbe nach *Hartmann* mit einer für den Praktiker ausreichenden Sicherheit erkennen, wenn die konzentrische Anordnung des Chromatins um das Karyosom sehr stark ausgesprochen ist und wenn Degenerationsformen in großer Zahl auftreten. Mitunter ist aber keine dieser beiden Voraussetzungen deutlich gegeben *(Schiff).*

Zu diagnostischen Zwecken eignet sich das von *W. Riegel* angegebene Schnellfärbeverfahren. Man verwendet dabei eine Chloroform-Ausschüttelung der bekannten Mansonlösung (5 *g* Borax, 2 *g* Methylenblau, in 100 *ccm* kochend heißem Wasser gelöst), die man herstellt, indem man nach dem Erkalten 1 *ccm* der Lösung im Reagenzglas mit 4 bis 5 *ccm* säurefreiem Chloroform etwa $^1/_2$ Minute lang kräftig schüttelt und dann mit Chloroform auf 10 *ccm* auffüllt. Das tief rotviolett gefärbte Chloroform schichtet sich bald unter die wässerige Lösung und wird dann abpipettiert. Um alle Spuren der wässerigen Farblösung zu entfernen, läßt man den Pipetteninhalt nicht unmittelbar, sondern durch ein Papierfilter in das Farbschälchen laufen. In diese Chloroformfarblösung werden die Präparate ohne vorherige Fixierung gebracht. Man taucht das Deckgläschen mit den möglichst dünn und gleichmäßig ausgestrichenen Dejekten aus frischen Stühlen für 20–40, höchstens 60 Sekunden mit der noch feuchten Schicht nach oben in der Farblösung unter. Nach dieser Zeit soll die Schicht die Farbe gut angenommen haben. Das Deckgläschen wird herausgenommen und rasch, eventuell nach vorherigem kurzen Abspülen in reinem Chloroform, bevor es trocken geworden ist, in Paraffinum liquidum eingeschlossen. Das Präparat ist dann zur Untersuchung fertig. Die Amöben fallen bei Betrachtung mit starken Trockensystemen sofort als verhältnismäßig große, stark rotviolett gefärbte Scheiben auf, in denen der Kern meist als ein zarter Ring zu erkennen ist. Besonders stark färben sich, soweit vorhanden, die Chromidien; auch die von den Amöben aufgenommenen Fremdzellen sind meist sehr deutlich gefärbt. Die Zysten nehmen im allgemeinen den gleichen Farbton an wie die Amöben.

Das *Riegel*sche Verfahren gibt keine Dauerpräparate. — Will man solche herstellen, so verfährt man am besten in der Weise, daß man die dünn ausgestrichenen Dejekte durch Osmiumsäuredämpfe fixiert. Man bringt das Deckgläschen über eine kleine feuchte Kammer, in der einige Tropfen Osmiumsäure verdunstet werden. Nachdem diese Dämpfe etwa 10—20 Minuten eingewirkt haben, wird nach Alkoholhärtung die Färbung mit Hämalaun, Hämatoxylin-Eosingemisch, mit Methylenblau oder nach der *Romanowsky*schen Methode vorgenommen. Auch die Fixierung in feuchtem Zustande mit einer Mischung von 2 Teilen gesättigter wässeriger Sublimatlösung + 1 Teil Alkokol absol. + 2 Tropfen konzentrierter Essigsäure (nach *Doflein*) wird empfohlen. Die mit Schleimflöckchen beschickten Deckgläschen werden auf dieser Flüssigkeit, die auf 60° C erwärmt ist, einige Stunden schwimmend erhalten und dann für einige Sekunden in die gleiche kalte Lösung gebracht, darauf für 15 Minuten in 50proz. Alkohol, dem einige Tropfen Jodtinktur zugesetzt sind, und schließlich in 60proz. Alkohol. Die Färbung erfolgt nachher mit Hämalaun.

Schilling empfiehlt zur Erzielung scharfer Bilder das Verfahren nach *Breinl-Rosenbusch:* Die Präparate werden aus Wasser in 3·5proz. Eisenalaunlösung übertragen und verbleiben darin während einer Nacht. Dann kommen sie nach Abspülung in Wasser in 1proz. Lösung von Hämatoxylin in 96proz. Alkohol, der gesättigte wässerige Lithiumkarbonatlösung tropfenweise zugesetzt ist, bis eine schöne

kirschrote Färbung entsteht, und verbleiben darin wieder eine Nacht. Nach Abspülung in Wasser erfolgt Differenzierung in stark verdünnter Eisenalaunlösung, bis die Kerne scharf hervortreten; dann Wasser, Alkoholstufen etc.

Für Schnitte eignet sich nach *Huebschmann* die *Best*sche Glykogenfärbung, für deren gutes Gelingen allerdings eine direkte Alkoholfixierung Voraussetzung ist. —

Zur Unterscheidung der pathogenen Amöben von den saprophytischen kann, wenn die Bestimmung der morphologischen Charakteristika nicht zum Ziele führt und das Untersuchungsmaterial Amöben in genügender Zahl enthält, der Tierversuch herangezogen werden in der Form, wie er bei der Besprechung der Tierpathogenität der Amöben skizziert ist.

Epidemiologie.

Wenn wir nun auf die **Epidemiologie** der Amöbenruhr eingehen, so bietet zunächst die geographische Verbreitung Bemerkenswertes dar. Sie ist vorwiegend eine Krankheit der tropischen und subtropischen Länder, wo sie endemisch herrscht und gelegentlich zu epidemischer Verbreitung gelangt. In gemäßigten Klimaten ist sie sehr viel seltener und neigt eigentlich nie zu epidemischer Verbreitung. Die Hauptherde ihrer Ausbreitung liegen in Afrika, sowohl in den nördlich an das Mittelmeer grenzenden Ländern, wie in den tropischen Gebieten Ost-, Zentral- und Westafrikas. In Asien erstreckt sich ein Hauptverbreitungsgebiet über Indien, die Länder am persischen Meerbusen, Mesopotamien und Arabien. Ein zweites großes, endemisch durchseuchtes Gebiet befindet sich im Osten und umfaßt China, Cochinchina, Anam, Tonkin sowie Manila. Auch im tropischen Amerika kommt Amöbendysenterie häufig vor. Die epidemische Ausbreitung der Ruhr wird vor allen Dingen durch jahreszeitliche Verhältnisse und große Menschenanhäufungen, Kriegszüge usw. bedingt. Am Ende der heißen Jahreszeit kommt es in allen von der Ruhr endemisch heimgesuchten Ländern zu einer starken Zunahme der Erkrankungen. Der verderbliche Einfluß von großen Menschenansammlungen wird uns am besten durch die gewaltige Ausbreitung der Ruhr bei den in Mekka unter schlechten hygienischen Verhältnissen auf engem Gebiete versammelten Pilgern vor Augen geführt. Wasser und Nahrungsmittel spielen als Träger des Infektionsstoffes eine große Rolle. Es sind vor allen Dingen die oben beschriebenen Dauerformen, welche, mit Wasser und Nahrungsmitteln in den Magendarmkanal aufgenommen, die Infektion hervorrufen. Die vegetativen Formen der Amöben gehen außerhalb des menschlichen Körpers verhältnismäßig rasch zugrunde.

In der gemäßigten Zone kommen ebenfalls Erkrankungen an Amöbenruhr häufiger vor, als man früher annahm, in Südeuropa z. B. besonders in Spanien, Italien, Griechenland und auf dem ganzen Balkan. Auch in Frankreich, in England und in Deutschland gibt es Amöbendysenterie. Man hat nach dem Weltkriege, der zur Infektion der Heeresangehörigen besonders auf den Balkankriegsschauplätzen, aber auch in den Kampfgebieten des Westens durch den Kontakt mit fremdrassigen und Kolonialtruppen vielfach Gelegenheit bot, erst besonders darauf geachtet. In England fanden *Yorke, Mackinonn* u. a. unter Soldaten, die England niemals verlassen hatten 7·8% Ruhramöbenbehaftete, unter der Zivilbevölkerung 1·5%. *W. Fischer* konstatierte bei 120 Pa-

tienten mit Magen- und Darmstörungen, die er an der Göttinger Medizinischen Klinik wahllos untersuchte, 2mal Infektionen mit Ruhramöben. In dem einen dieser Fälle war die Infektionsquelle ganz dunkel, in dem anderen war die Infektion wahrscheinlich früher an der Ostfront erfolgt. In Ostpreußen war das Vorkommen von Amöbenruhr schon früher festgestellt.

Prophylaxe.

Die **Verhütung der Krankheit** ist nicht leicht, wenn man bedenkt, daß die Hauptverbreitungsgebiete Länder mit einer Bevölkerung von verhältnismäßig gering entwickeltem Reinlichkeitsgefühl und niedriger hygienischer Kultur sind. Eine weitere Schwierigkeit für die Verhütung und Bekämpfung der Amöbenruhr bietet der Umstand, daß der Krankheitsprozeß sich über lange Zeiträume hinziehen kann. Namentlich die chronischen Ruhrfälle bieten dauernde Quellen der Infektion. Es sollte deshalb die Behandlung chronischer Ruhrfälle in Krankenhäusern stattfinden, um so nach Möglichkeit die Infektionsquellen unschädlich zu machen. Vor allem aber muß man bestrebt sein, durch geeignete Behandlungsmethoden zu verhüten, daß sich aus den akuten Anfällen die chronische Ruhrerkrankung entwickelt. Bei Bettruhe, richtiger Diät, Verabreichung von Calomel und Adstringentien (Tannineingießungen, Simaruka-Granatrinden-Dekokt) läßt sich wohl in den meisten Fällen der akute Ruhranfall völlig zur Ausheilung bringen.

Im übrigen deckt sich die Verhütung und Bekämpfung der Tropenruhr fast völlig mit den Maßnahmen, die für den Typhus und die bazilläre Ruhr in Frage kommen und in den betreffenden Kapiteln bereits besprochen sind.

Als ein sehr wirksames Mittel gegen die Amöbenruhr hat sich in neuerer Zeit das Emetin bewährt, ein synthetisch darstellbares, zur Gruppe der Purine gehöriges Alkaloid, das auch in der Ipecacuanhawurzel vorkommt. Die Wirkung dieses per os zu verabreichenden Mittels auf pathogene Amöben ist eine anscheinend spezifische *(Rogers)*. Das Emetin wäre danach zu den chemotherapeutischen Präparaten zu rechnen. *Mühlens* und *Mens* empfehlen Yatren-Einläufe.

Literatur.

Hartmann, Morphologie und Systematik der Amöben. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen von *Kolle* und *v. Wassermann,* 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Kartulis, Die Amöbendysenterie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 7, 1913 und *Nothnagels* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 5, 1900.

Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde, 4. Aufl., Jena, Gustav Fischer, 1916.

Fischer, W., Über Darmamöben und Amöbenruhr in Deutschland. Berliner klin. Wochenschr., 1920. — Die Amoebiasis beim Menschen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 18, 1920.

Grassi, Arch. ital. di biol., Vol. 9.

Hartmann-Schilling, Die pathogenen Protozoen. Berlin, J. Springer, 1917.

Hartmann und *Bělař,* Die parasitischen Amöben des Menschen und der Säugetiere. Handb. d. pathog. Protozoen, Bd. 3. Leipzig, J. A. Barth, 1921.

Hübschmann, Zur Färbung der Ruhramöben. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921.

Jürgens, Zur Kenntnis der Darmamöben und der Amöbenenteritis. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 20, Berlin, A. Hirschwald, 1920.

Kruse und *Pasquale,* Untersuchungen über Dysenterie und Leberabzeß. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 16, 1895.

Lösch, Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. *Virchows* Archiv, Bd. 65, 1875.

Lüdke, Deutsche med. Wochenschr., 1906.

Mayer, M., Klinische, morphologische und experimentelle Beobachtungen bei Amöbenerkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 23, 1919.

v. Prowazek. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 21, 1903.

Quinke, Über Protozoenenteritis. Berliner klin. Wochenschr., 1894.

Quinke und *Roos,* Über Amöbenenteritis. Berliner klin. Wochenschr., 1896.

Riegel, Ein einfaches Verfahren zur Schnellfärbung von Ruhramöben zu diagnostischen Zwecken. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 22, 1918.

Ruge, Amöbenruhr. Handbuch der Tropenkrankheiten (Herausgeber C. Mense). Leipzig, Joh. Ambr. Barth, 1905.

Schaudinn, Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 19, 1903.

Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1910.

Schiff, Zur mikroskopischen Diagnose der Amöbenruhr. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Beiheft 4, Bd. 23, 1919.

Strong, Journ. of the Americ. med. ass., 1902.

Viereck, Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Beiheft zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1907.

---

53. VORLESUNG.*)

Übersicht über die Morphologie und Biologie der Flagellaten, im besonderen der Trypanosomen.

Begriffsumgrenzung.

Die beim Menschen parasitierenden Flagellaten gehören entweder zu den Polymastiginen oder zu den Protomonadinen bzw. Binukleaten. Sie kommen als harmlose Bewohner von Körperhöhlen oder von normalen oder erkrankten, namentlich geschwürig veränderten Schleimhäuten und endlich als Blut-, Gewebe- und Zellparasiten vor. Voraussetzung für ihre Vermehrung im menschlichen Körper ist eine zusagende Reaktion der Medien, in denen sie sich ansiedeln. Die größte Bedeutung haben die im Blut vermehrungsfähigen Flagellaten, die Trypanosomen.

Die Flagellaten sind Protozoen, die eine oder mehrere zur Bewegung dienende Geißeln besitzen. Wenn mehrere Geißeln vorhanden sind, pflegt eine von ihnen stärker ausgebildet zu sein. Diese Hauptgeißel ist bei der Bewegung gewöhnlich nach vorn gerichtet, während die Nebengeißeln, auch Schleppgeißeln genannt, als Steuerruder dienen *(Hartmann)*. Die Hauptgeißel entspringt von Blepharoplasten, die nach neuerer Auffassung kleine Kerne darstellen oder von dem Kern abstammen und mit ihm in Verbindung stehen, und zieht sich bei manchen Arten als Randfaden an dem Körper entlang. Zwischen dem Randfaden und dem Protoplasma findet sich dann ein dünner Protoplasmasaum, der als undulierende Membran bezeichnet wird. Von manchen Forschern, z. B. *Schaudinn, Hartmann* und *v. Prowazek,* wird angenommen, daß der Randfaden und die Geißeln elastische Fasern besitzen. Diese letzteren sollen dazu dienen, die ungeordneten Bewegungen in geordnete zu verwandeln.

Die Fortpflanzung erfolgt durch Längsteilung oder multiple Teilung. Bei manchen Arten wird auch Isogamie bzw. Anisogamie und in anderen Fällen Autogamie angenommen. Wird die Teilung unvollständig durchgeführt, so entstehen Kolonien von Flagellaten, sogenannte „Rosettenformen“, die nicht mit den Agglomerations- und Agglutinationsformen (z. B. der Trypanosomen) zu verwechseln sind. Von den echten Flagellaten müssen die geißeltragenden Formen gewisser Rhizopoden und niederer Pflanzen getrennt werden.

Flagellaten kommen als Blutparasiten oder Parasiten in Zellen, in denen sie die Geißel abwerfen, sowie auf Schleimhäuten fast im ganzen Tierreich vor. Sie leben teils in ihren Wirten, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen, teils aber verursachen sie bei den Wirtstieren

---

*) Für die Umarbeitung und Ergänzung dieser Vorlesung sind wir Herrn Medizinalrat Dr. *Kudicke* zu großem Dank verpflichtet.

mehr oder weniger schwere Krankheitsprozesse. Manche Arten halten sich, nachdem sie zunächst einen akuten oder chronischen Krankheitszustand bedingt hatten, sobald die Genesung eingetreten ist, als harmlose Symbionten dauernd in ihren Wirten.

Die Trypanosomen wurden im Jahre 1841 von *Gluge* im Froschblut gefunden und von *Gruby* 1843 als „Trypanosoma" (von τρύπανον = = Drehkörper oder Schraubenkörper) bezeichnet. Seitdem ist eine große Zahl verschiedener im Blut von Kaltblütern und Warmblütern lebender Arten beschrieben worden.



Trypanoplasma cyprini. *A* erwachsenes Individuum aus dem Blut des Karpfens. *B* Form aus dem Darm von Hemiclepsis marginata, 4 Tage nach dem Saugen. (Nach *Brumpt*.)

Trypanoplasma intestinalis. *A* Exemplar mit Längsreihe von Granulationen. *B* Exemplar mit Verdopplung des Blepharoplasts. (Nach Zeichnungen von *Leger* aus *Woodcock*.)

Trypanoplasma cyprini M. Plehn. *Bl* Blepharoplast. *N* Kern. Vergr. etwa 2000fach. (Nach *Doflein*.)

Je nach der Zahl der Geißeln, die die im Blut von Wirbeltieren vorkommenden Flagellaten besitzen, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

Artbestimmung.

1. Trypanoplasma.

Die Angehörigen der ersten Gruppe, die mit zwei Geißeln versehen sind, werden in der Gattung **Trypanoplasma** vereinigt (Fig. 139 bis 141). Im Blut kommen sie nur bei Fischen vor. Manche Arten schmarotzen im Magen und Darmkanal von Fischen und Lurchen oder in den Geschlechtsorganen von Schnecken und Strudelwürmern. In ihrem Bau zeigen sie Beziehungen zu zweigeißligen Darmparasiten des Menschen und der Tiere, von denen sie sich jedoch durch den Besitz einer sogenannten undulierenden Membran unterscheiden. *Doflein* vereinigt sie deswegen mit den genannten Parasiten in der Unterfamilie der Bodoninae (Familie der Herpetomonadidae, Ordnung: Protomonadina).

Die Gattung Trypanoplasma (*Laveran & Mesnil* 1901) umfaßt längliche, an einem Ende gewöhnlich etwas dickere Flagellaten mit einem im verdickten Abschnitt befindlichen runden oder ovalen Kern und

einem in seiner Nähe gelegenen, meist ziemlich großen, langgestreckten kernähnlichen Gebilde, dem Blepharoplasten. Von dem letzteren entspringen mit Hilfe von zwei seinem hinteren Ende aufsitzenden Körnchen (Basalkörnern) die beiden Geißeln, deren eine frei aus dem Plasmaleibe nach hinten herausragt, während die andere als Randfaden einer undulierenden Membran, durch die letztere mit dem Körper verbunden, zum vorderen Ende des Parasiten zieht, um dann frei hervorzuragen. Die Vermehrung erfolgt durch Spaltung, bei der der Kern sich in Form einer primitiven Mitose teilt, während der Blepharoplast eine einfache Durchschnürung erfährt. Die Länge der Parasiten schwankt zwischen 12 und 40 μ, ihre Breite variiert noch stärker.

Trypanoplasmen kommen bei zahlreichen Süßwasserfischen Mitteleuropas und wahrscheinlich auch anderer Erdteile vor, besonders häufig bei Karpfen, Schleien, Brachsen, Rotaugen, Hechten. Die wichtigste Art ist Trypanoplasma Borreli, in der neuerdings mehrere andere Arten vereinigt werden. Überträger ist nach *Keysselitz* ein Rüsselegel Piscicola geometra, in dessen Magen eine schnelle Vermehrung der mit dem Fischblut aufgenommenen Parasiten stattfindet. Angeblich soll dieser Vermehrung zunächst eine Kopulation zweier sexuell differenzierter Individuen vorausgehen. Nach *Keysselitz* wechseln im Egeldarm Vermehrungs- und Ruheperioden ab. Bei den letzteren heften sich die Parasiten unter teilweisem Verlust ihrer Geißeln an die Darmwand an. Beim Saugen an einem neuen Fisch gelangen die Trypanoplasmen in den Rüssel des Egels und werden so auf einen frischen Wirt übertragen. Bei diesem vermehren sie sich, soweit bekannt, lediglich im Blut.

Fig. 142.



Trypanosoma rotatorium. Herpetomonasähnliche Form aus künstlicher Kultur. (Nach *Bouet*.)

Mehrere Arten, über die aber sonst wenig bekannt ist, sind im Verdauungskanal von Meeresfischen (Box salpa, Cyclopterus lumpus, Conger niger) gefunden worden. Trypanoplasma ranae (*Walker* 1910) lebt im Darm des Frosches (Rana palustris, Nordamerika). In den Geschlechtsorganen von Wirbellosen schmarotzen: Trypanoplasma helicis (*Leidy* 1846) bei verschiedenen Schnecken, Trypanoplasma dendrocoeli (*Fantham & Porter* 1910) beim Strudelwurm Dendrocoelun lacteum, Trypanoplasma vaginalis (*Hesse* 1910) beim medizinischen Blutegel.

2. Trypanosominae.

Die eingeißeligen Flagellaten, die im Blut und in den Zellen ihrer Wirte leben, faßt *Doflein* in der Unterfamilie der **Trypanosominae** zusammen (Familie der Herpetomonadidae, Ordnung: Protomonadina). In ihrer Gestalt sind sie meist schlank, gewöhnlich spindelförmig. In ihrem Bau zeigen sie sonst mit den vorher beschriebenen unverkennbare Ähnlichkeiten. Der Blepheroplast ist allerdings sehr viel kleiner, häufig nur punkt-, in anderen Fällen ei- oder stäbchenförmig. Er liegt vor oder hinter dem Kern, vielfach auch in dessen unmittelbarer Nachbarschaft. Die Geißel entspringt von ihm meist ebenfalls durch

Vermittlung eines Basalkorns. Sie zieht, entweder in der Tiefe oder an der Oberfläche liegend, zum einen Ende des Parasiten und ragt hier frei heraus. Im ersteren Fall fehlt eine undulierende Membran, im letzteren ist sie gewöhnlich vorhanden oder doch wenigstens in bestimmten Entwicklungsstadien deutlich erkennbar. Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung oder Zerfallsteilung.

Je nach der Lage des Blepharoplasten zum Kern und dem Vorhandensein oder Fehlen der Ruderhaut, d. h. also entsprechend der oberflächlichen oder tiefen Lage des zellulären Geißelteiles, werden verschiedene Gestaltstypen unterschieden:

a) die Herpetomonas- oder Leptomonasform. Die Geißel liegt im Inneren der Zelle, eine undulierende Membran fehlt demgemäß (Fig. 142). Der Blepharoplast liegt gewöhnlich vor dem Kern, kann sich aber auch hinter ihm befinden, wodurch dann Formen entstehen, die mit den typischen Trypanosomen große Ähnlichkeit haben (sog. Leptotrypanosomen nach *Chatton* und *Leger*).

b) die Crithidia- und Trypanosomaform. Die Geißel verläuft an der Oberfläche der Zelle und gibt dadurch Veranlassung zur Ausbildung einer undulierenden Membran, d. h. einer Ausstülpung der obersten Plasmaschicht, deren Rand dann die Geißel als sog. Randfaden bildet.

Liegt bei diesen Formen der Blepharoplast vor oder neben dem Kern, so spricht man von einer Crithidiaform, liegt er hinter dem Kern, von einer Trypanosomaform.

c) die Leishmaniaform. Alle Trypanosomen haben die Neigung, sich unter ungünstigen äußeren Bedingungen abzurunden und dabei die Geißel abzuwerfen. Es entstehen so Ruheformen, die vielfach lediglich absterbende Stadien darstellen. Bei einzelnen Gattungen kommen aber regelmäßig solche runde Formen vor, die dann wichtige Funktionen haben und gewöhnlich innerhalb von Zellen leben und sich in diesen auch vermehren. Sie sind als Leishmaniaformen bekannt.

Die Herpetomonasform ist bisher im Blut von Wirbeltieren nur selten beobachtet worden. Sehr häufig ist sie dagegen bei den nächsten Verwandten der Blutflagellaten, die im Darm zahlreicher Insekten schmarotzen. Bei bestimmten Arten von Blutflagellaten findet sie sich in der künstlichen Kultur. Die am häufigsten im Wirbeltierblut anzutreffende Form ist die Trypanosomaform, seltener finden sich hier Crithidien. Dagegen sind die letzteren wiederum häufig in Insekten, teils als Entwicklungsstadien von Trypanosomen, teils als selbständige Insektenparasiten.

Im übrigen können alle genannten Formen im Verlauf der Entwicklung der Flagellaten vorkommen, bald nur in unvollkommener, bald in voller Ausbildung. Unter bestimmten Bedingungen pflegt eine bestimmte Form vorzuherrschen und dann als Hauptmerkmal der Gattung zu dienen.

Nachstehende Gattungen sind zurzeit mit Sicherheit abgrenzbar:

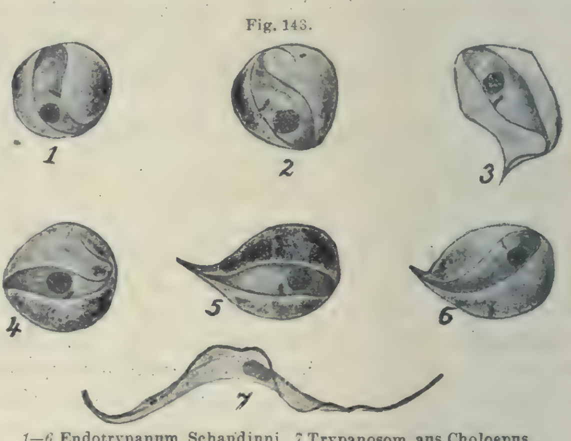
1. Herpetomonas *(Kent)* = Leptomonas *(Bütschli)*.

Eine undulierende Membran fehlt. Der Blepharoplast liegt vor dem Kern. Der intrazelluläre Geißelteil ist verdickt (Rhizoplast). Vom

Blepharoplasten aus verlaufen vielfach fädige Bildungen am Kern vorbei nach hinten, die bald einfach, bald doppelt vorhanden, aber in ihrem Vorkommen auch bei der gleichen Art nicht konstant sind (Doppelfaden *v. Prowazeks*, Axostyl oder Rhizostyl *Alexeieffs*).

Diese Arten parasitieren in zahlreichen Abarten im Darm und in den *Malpighi*schen Gefäßen von Insekten und Insektenlarven. Bekanntester Vertreter ist Herpetomonas muscae domesticae *Burnett*. Wichtig sind noch die Herpetomonaden der blutsaugenden Insekten, insbesondere der Flöhe, da sie zu Verwechslungen mit Angehörigen der Gattung Leishmania Anlaß geben können. Bei zahlreichen Insekten sind schon die Jugendstadien der Larven oder Nymphen mit Herpetomonas infiziert. Weiter sind Vertreter der Gattung bekannt aus der Mitteldarmdrüse einer Schnecke (Herpetomonas patellae *Porter*), aus der Kloake und dem Blut verschiedener tropischer Eidechsen und aus dem Blut von südafrikanischen Fischen (Herpetomonas denticis *Fantham & Porter*). Neuerdings sind auch im Saft mancher Pflanzen (Euphorbiazeen, Urtikazeen) Herpetomonaden gefunden worden (*Lafont, França, Franchini*).

Fig. 143.



1—6 Endotrypanum Schaudinni. *7* Trypanosom aus Choloepus didactylus. (Nach *Mesnil* und *Brimont*.)

Bei den Parasiten der Insekten wechseln Schwarm- und Haftformen ab. Die letzteren finden sich zuweilen in dichten Polstern am Epithel der Darmwand oder der *Malpighi*schen Gefäße. Die Anheftung erfolgt mit dem vorderen Ende unter Verlust oder starker Verkürzung der Geißel. Einzelne Arten bilden dabei „Riesenformen" mit sehr langem Hinterende. Die sog. „Schwimmformen" sind gewöhnlich lebhaft beweglich. Sie zeigen bald die typische Herpetomonasform, bald die der Leptotrypanosomen. Ganz besonders häufig tritt die letztere Form im untersten Darmabschnitt auf, in dem die Flagellaten sich unter Rückbildung, Einziehen oder Abwerfen der Geißel in Zysten umwandeln. Diese Dauerstadien sind von einer schleimigen, gelegentlich radiär gestreiften Hülle umgeben und dienen der Verbreitung auf einen neuen Wirt, indem sie mit dem Kot ausgeschieden werden. Auch Ruhestadien von Leishmaniaform sind beschrieben.

2. Endotrypanum (*Mesnil* und *Brimont*, 1908): in Blutkörperchen schmarotzende Parasiten, von denen bisher nur eine beim Faultier gefundene Art (Endotrypanum Schaudinni) bekannt ist. Der spindelförmige Körper enhält 2 Kerne und am vorderen Ende eine Geißel (Fig. 143).

3. Schizotrypanum (*Chagas*, 1909): ein beim Menschen und in dem Zwischenwirt Conorhinus megistus vorkommender Parasit, der neben

Flagellatenform im Körper der genannten Metazoen durch multiple Teilung entstehende geißelfreie, den Leishmanien ähnliche Formen bildet. (Näheres S. 1012).

4. Leishmania (*Ross* 1901). Die Gattung parasitiert im Menschen und im Hund und kommt bei beiden Wirten nahezu ausschließlich in der geißellosen abgerundeten Form innerhalb von Endothelzellen und großen einkernigen Blutzellen vor. Die Vermehrung findet innerhalb dieser Zellen durch Zweiteilung statt. Es entstehen dadurch unter Umständen große Parasitenhaufen. Die Zugehörigkeit dieser Formen zu den Flagellaten ist an dem Vorhandensein eines stäbchenförmigen Blepharoplasten neben dem Kern erkennbar. Sie wird dadurch bewiesen, daß in Blutagarkulturen aus den Leishmanien herpetomonasähnliche Flagellaten entstehen. Die Umwandlung in diese Flagellaten findet auch im Wanzendarm statt (*Patton* 1907, 1912). Zwei Arten werden unterschieden: Leishmania Donavani und Leishmania tropica. Weiteres über diese Parasiten wird in der folgenden Vorlesung mitgeteilt werden.

5. Trypanosoma. In diese Gattung gehören neben manchen harmlosen Parasiten sehr wichtige Krankheitserreger des Menschen und der Tiere, deren morphologische und biologische Eigentümlichkeiten hier zunächst vom allgemeinen Gesichtspunkte aus besprochen und die dann in den nächsten Vorlesungen im einzelnen näher geschildert werden sollen.

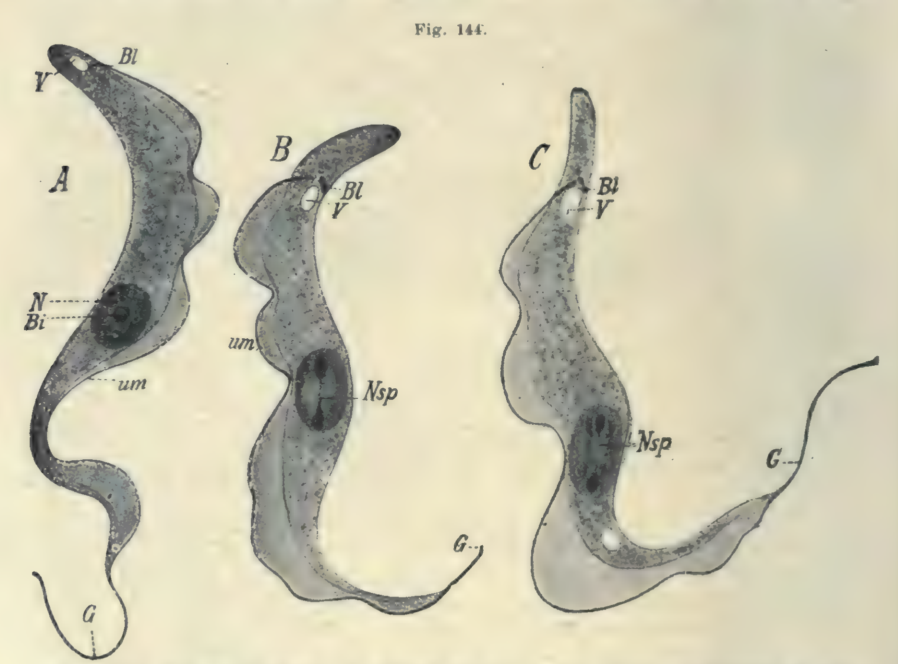
Die Trypanosomen sind auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Beobachtungen von einigen Forschern (*Schaudinn*, *Hartmann* u. a.) mit den Piroplasmen und Hämosporodien zu einer Gruppe, den Binukleaten, zusammengefaßt. Den Grund für diese Gruppierung bildet der Nachweis von Flagellatenformen in der Entwicklung der Hämosporidien und Piroplasmen sowie das Vorkommen eines Blepharoplasten neben dem Hauptkern während dieser Entwicklung.

Allgemeine Morphologie der Trypanosomen.

Wenn wir nun auf die **Morphologie der Trypanosomen** im allgemeinen etwas näher eingehen, so sind die wichtigsten Punkte folgende: Das Protoplasma erscheint im ungefärbten Zustande leicht grünlich mit glänzenden Körnchen. Bei Färbung mit der von *Giemsa* modifizierten *Romanowsky*-Methode erscheint es blau (Taf. **80**): oft finden sich kleine rote Chromatinkörnchen in das Protoplasma eingestreut. *Swellengrebel* hat stabartige Verdickungen, sogenannte Axialfäden, bei manchen Trypanosomen nachgewiesen. Der Kern nimmt die rubinrote Chromatinfärbung an und zeigt bei stärkerer Vergrößerung eine alveoläre Struktur. Außer dem Hauptkern haben die Trypanosomen einen Nebenkern, den sogenannten Blepharoplasten. Dieser ist nach Ansicht *Schaudinns* und vieler anderer ein durch heteropole Mitose abgespaltener Nebenkern mit Zentrosoma und Chromosomen. Von dem Blepharoplasten geht die Geißel aus, die bei manchen Arten von einem dem Blepharoplasten angehörigen Basalkorn (Geißelwurzel) entspringt. Sie färbt sich gleich dem Blepharoplasten wie Chromatin und bildet den Saum der undulierenden Membran, die aus dem Protoplasma der Zelle hervorgeht und mit ihm zusammenhängt. Bei vielen Trypanosomenarten finden sich im Protoplasma Vakuolen und Granula. Von einigen Forschern wird das Vorhandensein von echten Vakuolen bei den Trypanosomen allerdings bestritten. Dasselbe gilt für die von manchen Autoren angenommene Periplasthülle.

Die Trypanosomen kommen nicht immer in der beschriebenen typischen Form vor, sondern neigen zur Bildung von Degenerations- bzw. Anpassungsformen. Sie sind verhältnismäßig labile Gebilde, die bei Änderung der äußeren Bedingungen innerhalb wie außerhalb des Tierkörpers leicht zugrunde gehen. Als Degenerations- oder Anpassungsformen sind die Birnformen, die amöboiden Gebilde und bestimmte rundliche Körper, die keine Geißel mehr besitzen, aufzufassen. Ganz ähnliche Formen treten auch in künstlichen Kulturen, die bei einigen Trypanosomenarten außerhalb des Tierkörpers erzielt worden sind, auf. In Kulturen erfolgen oft zahlreiche Teilungen, ohne daß die Tochterindividuen vor der nächsten Vermehrung wieder die Größe der

Fig. 144.



Trypanosoma equiperdum Doflein. *A* ruhendes Stadium. *B* und *C* erste Andeutungen der Zweiteilung. Beginnende Streckung des Blepharoplasten, Hantelform des Binnenkörpers und Spindelbildung des Kerns. *Bl* Blepharoplast, *V* neben ihm befindliche Vakuole. *N* Kern, *Nsp* dessen Teilungsspindel. *Bi* Binnenkörper, *um* undulierende Membran. *G* Geißel. Vergr. etwa 4000fach. (Nach *Doflein*.)

Mutterindividuen erreichen. Nach *Doflein* erklärt sich so die Bildung außerordentlich kleiner Sprößlinge (Herpetomonasformen), die von den erwachsenen, im Tierkörper vorkommenden Trypanosomen abweichen.

Ihre sehr lebhafte **Beweglichkeit** verdanken die Trypanosomen besonders der Geißel und der undulierenden Membran. Nach den Untersuchungen *v. Prowazeks* können sich diese Protozoen aber auch durch Kontraktionen ihres Körpers gleichsam vorwärts bohren.

Doflein unterscheidet 3 Typen der blutbewohnenden Trypanosomen:

1. Individuen mit mittleren Eigenschaften (indifferenter Typus);

2. Individuen mit reinem, reservestoffarmem Plasma, von langer, schlanker Form, mit extrem ausgebildeten Bewegungsorganellen, großen Blepharoplasten, vielfach auch im Verhältnis zum Plasma reichlicher Kernsubstanz, aber mit absolut kleinem Kern, im ganzen spermatozoenähnliche Gebilde (männlicher Typus);

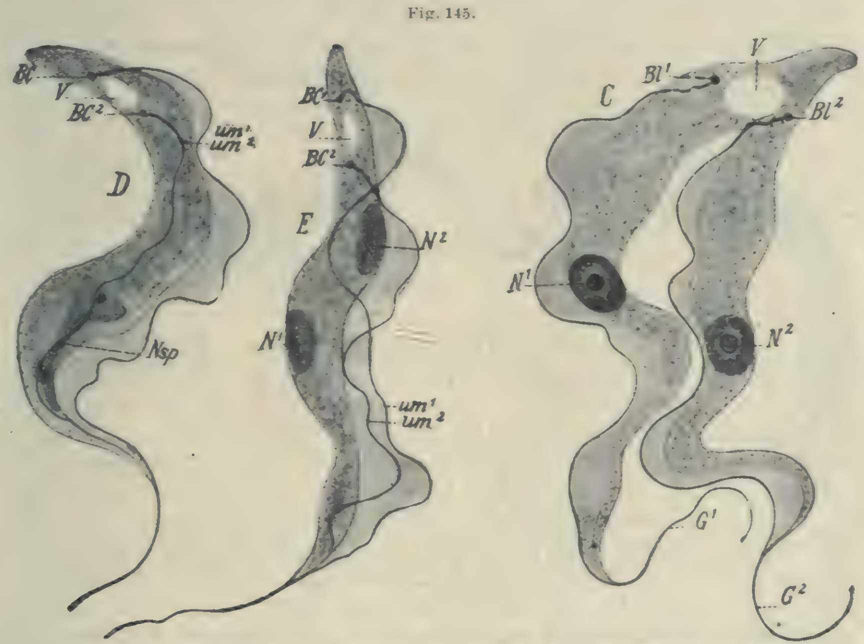
3. Individuen mit stark granuliertem, reservestoffreichem Plasma, von breiter, gedrungener, oft plumper Form, mit gering ausgebildeten Bewegungsorganellen (kurzer Geißel, schmaler, undulierender Membran), kleinen Blepharoplasten, großem Kern (weiblicher Typus).

Daß diese letztgenannten Typen geschlechtlich differenzierte Formen darstellen, ist bisher noch nicht erwiesen.

Allgemeine Biologie.

Über die **Ernährung** der Trypanosomen wissen wir bis jetzt nur sehr wenig. Es werden aber höchstwahrscheinlich vorwiegend osmotische Vorgänge sein, durch welche gelöste Nährstoffe in den Körper dieser Protozoen hineingelangen. Auch über die nähere Ursache ihrer pathogenen Wirkung sind wir bisher noch nicht genauer orientiert. So

Fig. 145.



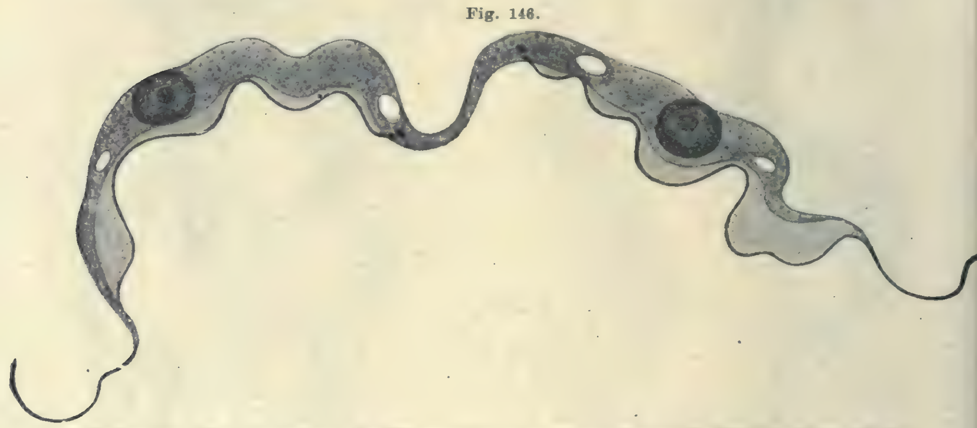
Trypanosoma equiperdum Doflein. Teilung. *D* Stadium mit 2 Blepharoplasten und 2 undulierenden Membranen, dessen Kern jedoch erst Hantelform angenommen hat. *E* Stadium mit 2 Kernen und weiter ausgebildeter zweiter undulierender Membran. *F* Stadium mit weitgehender Spaltung der Tochtertiere, welche aber noch nebeneinander liegen und nur mehr an den Hinterenden zusammenhängen. Bezeichnungen wie in vorhergehender Figur; außerdem: Bl_1 u. Bl_2 (in Fig. *D* u. *E* verdruckt BC_1 u. BC_2) erster und zweiter Blepharoplast. um_1 u. um_2 alte und neue undulierende Membran. N_1, N_2 erster und zweiter Kern. G_1, G_2 Geißeln der beiden Tochtertiere. Vergr. etwa 4000fach. (Nach *Doflein*.)

schwer das von den Trypanosomen hervorgerufene Krankheitsbild in vielen Fällen ist, so wenig ist es bis jetzt gelungen, eine Erklärung für die wichtigsten Krankheitssymptome und pathologischen Veränderungen zu finden. Es ist ja wohl kaum zweifelhaft, daß es Giftstoffe sein werden, welche z. B. die bei vielen Trypanosen beobachteten starken Wirkungen auf die blutbildenden Organe und das Blut, die sich in schwerer Anämie ausdrücken, bedingen. Bei der relativ geringen Zahl von Parasiten, die beispielsweise bei Schlafkranken vorhanden ist, läßt sich das schwere Krankheitsbild nur durch die Annahme einer Giftwirkung der Trypanosomen erklären. Aber andererseits hat man bisher noch

keine Toxine mittelst derjenigen Methoden nachgewiesen, durch die wir bei anderen pathogenen Mikrorganismen die toxischen Effekte demonstrieren können.

Was die **Vermehrung** der Trypanosomen betrifft, so wird zunächst im Tierkörper ungeschlechtliche Vermehrung sowohl durch Längs- wie durch multiple oder Zerfallsteilung beobachtet (Fig. 144—146: Längsteilung des Tryp. equiperdum). Im Prinzip sind beide Teilungsarten gleich; die multiple Teilung unterscheidet sich von der Längsteilung eigentlich nur dadurch, daß Teile des Protoplasma der sich abschnürenden jungen Individuen nach der Teilung zusammenhängend bleiben. Wenn sich die Trypanosomenzelle zur Teilung anschickt, wird dieser Vorgang zunächst an dem Blepharoplasten bemerkbar. Es entsteht eine zweite Geißelwurzel, von der aus eine neue zweite Geißel gebildet wird. Dann kommt die Bildung eines zweiten Kernes durch Mitose zustande, und um ihn und den Geißelapparat gruppiert sich die

Fig. 146.



Endstadium der Längsteilung bei Trypanosoma equiperdum. Indem die Trypanosomen mit den Hinterenden vereinigt bleiben, wird der Eindruck einer Querteilung vorgetäuscht. Vergr. etwa 4000 fach. (Nach *Doflein.*)

inzwischen vergrößerte Protoplasmamasse. Sie schnürt sich ab, wenn die Bildung des neuen Individuums weit genug vorgeschritten ist.

Bei den Trypanosomen wird neben der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Teilung eine geschlechtliche Fortpflanzung von *Robert Koch*, *Gray* und *Tulloch*, *v. Prowazek* und *Kleine* angenommen. Sie soll in bestimmten Überträgern, namentlich Insekten (Glossinen, Flöhen) stattfinden. In den Glossinen kann es zu einer Differenzierung in verschiedene Typen kommen, die als männliche und weibliche Formen gedeutet wurden, deren geschlechtliche Differenzierung aber neuerdings bestritten wird. Die Befunde von *Koch* und *Kleine* bei Trypanosoma gambiense und Trypanosoma Brucei sowie diejenigen von *v. Prowazek* bei Trypanosoma Lewisi würden dann als metagame Vermehrungsformen zu deuten sein.

Die als Überträger pathogener Trypanosomen wichtigsten Insekten, die Glossinen (s. S. 1029), kommen in Europa nicht vor, sind aber in Afrika weit verbreitet. Verhältnismäßig leicht sind sie daran zu erkennen, daß sie einen Stechrüssel besitzen und eine ganz eigenartige

Stellung der Flügel aufweisen. Sie legen nämlich nicht, wie fast alle anderen Fliegenarten, die Flügel parallel nebeneinander, sondern gekreuzt übereinander (Taf. 78). Welche der zahlreichen Arten der Glossina die einzelnen Krankheiten übertragen, wird später kurz zu besprechen sein.

Die Trypanosomen lassen sich auch auf künstlichen Nährböden züchten, aber eine länger dauernde Kultivierung bzw. eine unbegrenzte Kette von Übertragungen der Kulturtrypanosomen ist bisher meistens fehlgeschlagen. Nur *Novy* und *Mc. Neal* haben in vielen Generationen Kulturen des Tryp. Brucei von Röhrchen zu Röhrchen fortzüchten können. Als Nährboden diente ihnen Agar, der mit Kaninchenblut versetzt war. Die Vermehrung der Trypanosomen erfolgt dann hauptsächlich in dem bluthaltigen Kondenswasser.

Artunterscheidung.

Die **Artunterscheidung** der im Blut bzw. in den Geweben von Tier und Mensch vorkommenden Trypanosomen (vgl. Übersicht auf S. 997) ist eine theoretisch und praktisch wichtige Frage. Ist doch eine Bekämpfung der Trypanosomenkrankheiten — mag es sich um die Verhütung der Krankheit oder um die Heilung infizierter Menschen oder Tiere handeln — nur möglich, wenn die Diagnose, welche Trypanosomenart vorliegt, mit Sicherheit erbracht werden kann. *Robert Koch* hat vorgeschlagen, die Trypanosomen

1. nach dem morphologischen Verhalten,
2. nach der Virulenz,
3. nach den Beziehungen zum Wirtstier

zu differenzieren und hat von diesem Gesichtspunkte aus zwei große Gruppen abgegrenzt.

Die erste Gruppe umfaßt das Trypanosoma Lewisi und das Trypanosoma Theileri. Diese Trypanosomen unterscheiden sich nicht nur morphologisch von denen der zweiten Gruppe, sondern besitzen auch konstant die gleiche Virulenz gegenüber ihren Wirtstieren und kommen weiterhin nur in einer bestimmten Tierart vor. *Koch* bezeichnet sie nach der Mutationstheorie von *de Vries* als feste Arten, die sich bereits bestimmten Wirtstieren angepaßt, d. h. höchstwahrscheinlich durch außerordentlich langen Aufenthalt in einer und derselben Tierart feste, vererbbare Charakteristika angenommen haben.

Im Gegensatz zu diesen beiden Arten sind die Trypanosomen der zweiten Gruppe noch in der Entwicklung begriffene, weitgehender Anpassung fähige Spezies. Zu ihnen gehören als wichtigste die Erreger der Tse-tse-Krankheit, der Surra, des Mal de Caderas, der Beschälseuche der Pferde und die Trypanosomen des Menschen. Diese Arten sind in ihrer Morphologie außerordentlich vielgestaltig. Sie zeigen beispielsweise in ihrer Größe erhebliche Unterschiede, je nachdem sie in der einen oder der anderen Tierart beobachtet werden: auch in der Virulenz zeigen sie große Schwankungen. Bei Übertragung von Tier zu Tier einer bestimmten Spezies passen sie sich nach und nach an diese an, indem sie immer höhere Virulenz für diese Tierart bekommen, während sie ihre pathogenen Eigenschaften für andere Arten zu gleicher Zeit einbüßen. Die Trypanosomen dieser Gruppe finden sich nicht ausschließlich in einer Tierspezies, sondern lassen sich auf die verschiedensten Tiere übertragen.

Es mußte nun von großer Wichtigkeit sein, auch die Trypanosomen dieser zweiten Gruppe noch weiter mit Sicherheit differenzieren zu können. So ist es zum Beispiel von praktischer Bedeutung, festzustellen, ob die Trypanosomen des Menschen und die Erreger der Tse-tse-Krankheit trotz gewisser morphologischer Unterschiede nicht doch einer Art angehören und also nur durch Anpassung veränderte Spielarten sind. Eine Bekämpfung der Schlafkrankheit des Menschen ist ohne Kenntnis der Tatsachen über die Identität oder Nichtidentität beider Arten kaum möglich. Man hat versucht, mittelst spezifischer aktiver Immunisierung die Arten zu trennen, doch haben diese Versuche nicht überall zu ganz eindeutigen Resultaten geführt, vor allem deshalb, weil eine wahre Immunität gegenüber Trypanosomen überhaupt nicht immer aufzutreten pflegt. Tiere, die gegen einen schwach virulenten Stamm immun sind, erkranken trotzdem, wenn sie später mit einem starken Virus desselben Stammes infiziert werden. Mehr Aussicht für die Differenzierung scheint, wie Untersuchungen von *Kleine* zeigen, die spezifische Wirkung künstlichen Immunserums zu bieten. Aber mit Rücksicht auf diese nicht immer eindeutigen und zeitraubenden Differenzierungsverfahren hat *Koch* darauf aufmerksam gemacht, daß beim Entwicklungskreislauf der Trypanosomen in den Stechfliegen Geschlechtsformen auftreten, die eine Differenzierung gestatten, denn die in den Glossinen entstehenden männlichen und weiblichen Formen der Trypanosomen bieten durch die Form und Lage der Blepharoplasten und durch die Größenverhältnisse des Gesamtkörpers sichere Unterscheidungsmerkmale, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

		Länge	Breite
Trypanosoma Brucei	Weibchen	25 μ	3 μ
„ gambiense	Weibchen	37 μ	3·3 μ
„ Brucei	Männchen	40·2 μ	2·1 μ
„ gambiense	Männchen	34 μ	0·8 μ.

Neben diesen der Differenzierung dienenden Kennzeichen können auch Unterschiede in der Infektionsweise zur weiteren Abgrenzung der Arten bzw. Gruppen dienen. Es sei hier nur auf die afrikanischen und indischen Trypanosen der Tiere hingewiesen. Die Erreger dieser Krankheiten unterscheiden sich durch die Arten der Zwischenwirte, in denen sie vorkommen (vgl. Tabelle auf S. 1046—1049). Bei verschiedenen Krankheiten ist allerdings noch nicht festgestellt, welche Zwischenwirte in Frage kommen.

Die Trypanosomen finden sich zwar in allen Zonen, aber am meisten verbreitet in den Tropen, wo sie durch die infizierten Wirte oder Zwischenwirte verbreitet werden und als Erreger von Krankheiten eine sehr wichtige Rolle spielen.

Verlauf der Trypanosomeninfektion.

Bei vielen empfänglichen Wirtstieren nimmt die Infektion mit den in Rede stehenden Trypanosomen einen schubweisen Verlauf, d. h. es treten anfallsweise, gewöhnlich unter Temperatursteigerung, Trypanosomen im Blut auf und verschwinden nach einiger Zeit wieder. In den Zwischenzeiten können sie so spärlich sein, daß sie mikroskopisch gar nicht nachweisbar sind und ihr Vorhandensein sich erst durch Verimpfung größerer Blutmengen auf empfängliche Tierarten oder durch Zentrifugieren eines größeren Blutquantums erkennen läßt. Im weiteren Verlauf der Infektion verwischen sich die Grenzen zwischen Anfall und Intervall häufig. Es kann dann zu einem Bild chronischer Erkrankung kommen, bei dem die Trypanosomenzahl Schwankungen zeigt. Vielfach kommt es auch zu einem scheinbaren Verschwinden der Trypanosomen und damit auch der Krankheitserscheinungen. In anderen Fällen bilden sich in dieser Periode Symptome heraus, die eine Erkrankung der inneren Organe, insbesondere eine solche des Zentralnervensystems anzeigen. Dabei vermehren sich die Trypanosomen offenbar in diesen Organen, wobei wahrscheinlich die Grenzen des Gefäß-

systems überschritten werden und ein Eindringen in das Parenchym erfolgt. Ganz besonders häufig ist diese Erscheinung bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit und bei manchen Tiertrypanosomen, u. a. bei der Beschälseuche (Dourine). Es können hier nervöse Symptome zum Teil schwerster Art bestehen und sich fortentwickeln, ohne daß Trypanosomen im Blut nachweisbar sind. Bei der Schlafkrankheit findet man sie in solchen Fällen mit Regelmäßigkeit in der Zerebrospinalflüssigkeit. Wahrscheinlich gilt das auch für die entsprechenden Tierkrankheiten. Der Nachweis, daß diese nervösen Erkrankungen durch Trypanosomen bedingt sind, läßt sich auch dadurch erbringen, daß das Blut der Wirte auf Trypanosomen eingepaßte Antikörper enthält.

Es treten nämlich im Verlauf der Erkrankung im Blut der befallenen Tiere Stoffe auf, die in ihrer Wirkungsweise den bei den bakteriellen Infektionen bekannten im allgemeinen entsprechen. Nur Antitoxine sind bisher nicht nachgewiesen, wie auch der Nachweis echter Toxine bei den Trypanosomen bisher nicht gelungen ist. Dagegen lassen sich agglutinierende, trypanozide und auch komplementbindende Antikörper nachweisen und zu diagnostischen Zwecken verwenden. Theoretisch bedeutungsvolle Ergebnisse haben die Untersuchungen über die trypanoziden Abwehrkörper gehabt, die besonders von *Paul Ehrlich* und seinen Schülern gefördert worden sind. Es ist durch diese Untersuchungen gezeigt worden, daß solche Körper bei jedem Anfall entstehen und nach dem Anfall im Blutserum nachweisbar sind. Die Trypanosomen des nächsten Anfalles werden aber durch diese Stoffe in ihrer Vermehrung nicht behindert, sie haben sich den Abwehrkörpern angepaßt. Es lassen sich so aus den einzelnen Anfällen, die ein bestimmtes Tier im Verlauf der Erkrankung durchmacht, besondere Rassen gewinnen und zum Teil auch weiterzüchten: sogenannte Rezidivstämme, deren jedem auch ein besonderer Typus von Antikörpern entspricht. Nach allgemeiner Ansicht sind es diese Antikörper, die das Ende einer Vermehrungsperiode herbeiführen. Sind sie in genügender Menge gebildet, so wird die Mehrzahl der Trypanosomen abgetötet, während der Rest sich anpaßt und nach einiger Zeit zu neuer Vermehrung schreitet. Die Trypanosomen der einzelnen Anfälle unterscheiden sich morphologisch nicht voneinander. Ebenso findet man in den späteren Infektionsstadien die gleichen Formen wie zu Beginn der Erkrankung.

Eine gute **Übersicht** über die in den nächsten Vorlesungen zu besprechenden Trypanosomen bietet die Gruppierung von *M. Mayer:*

A. Säugetiertrypanosomen:

1. Auf bestimmte Wirte angepaßte, wenig virulente, in der Kultur leicht züchtbare und unter normalen Verhältnissen nur auf die eigentlichen Wirte übertragbare Arten; zum Teil durch morphologische Merkmale charakterisiert: Tr. Lewisi — Rindertrypanosomen der Tr. Theileri-Gruppe — Trypanosomen verschiedener Säuger.
2. Bei natürlicher Infektion nur bei bestimmten Wirten vorkommende, aber auf andere übertragbare Arten: die verschiedenen Erreger von Pferdeseuchen (Tr. equiperdum, equinum, hippicum) — Tr. gambiense und rhodesiense.
3. Bei den verschiedenen Säugetieren spontan vorkommende pathogene Arten: Tr. Brucei, Evansi und verschiedene afrikanische Tiertrypanosomen.
4. Endrotrypanum Schaudinni, Schizotrypanum Cruzi sowie die geißellose Leishmaniaform.

B. Vogeltrypanosomen.

C. Kaltblütertrypanosomen.

Literatur.

Jollos, Darmflagellaten des Menschen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

M. Mayer, Trypanosomen als Krankheitserreger. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

R. Koch, Über die Unterscheidung der Trypanosomenarten. Sitzungsberichte der königl. preuß. Akademie der Wissenschaften, 1905. — Deutsche med. Wochenschr., 1907.

Laveran et *Mesnil,* Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris, Masson & Comp., 1904. — Identification des trypanosomes pathogènes. Essais de sérodiagnostic. Comptes rendus de l'Acad. des sciences, T. 123, 1906.

Schaudinn, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 20, 1904.

Sauerbeck, Beitrag zur pathologischen Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 52, 1905.

Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1916.

Schilling, Immunität bei Protozoeninfektionen. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Hartmann und *Schilling,* Die pathogenen Protozoen. Berlin, J. Springer, 1917.

54. VORLESUNG.[1])

Trypanosomenerkrankungen des Menschen.

Anhang: Parasitische Flagellaten der Körperhöhlen.

1. Die afrikanische Schlafkrankheit.

Geschichtliches und Verbreitung.

Die Schlafkrankheit ist bereits im Jahre 1803 durch *Winterbotton* als eine unter den Negern der Sierra Leone weit verbreitete Krankheit beschrieben worden. Die Schwellung der Nackendrüsen wird von schon diesem Autor als ein Frühsymptom erwähnt. Die Aufmerksamkeit der Ärzte wurde auf sie zuerst 1864 in Martinique gelenkt, als aus Afrika importierte Neger an Bord der Sklavenschiffe, auf denen sie eingeführt waren, oder einige Zeit nach ihrer Ankunft auf der Insel unter dem eigentümlichen Krankheitsbilde starben. Die Erkrankung wurde allerdings mehr für ein Kuriosum und auch nicht für ansteckend gehalten, weil man nur die importierten Sklaven sterben sah, nie aber solche, die in Martinique selbst geboren waren, oder andere Eingeborene, die mit den Schlafkranken auf der Insel in Berührung kamen. Schon damals hatte man beobachtet, daß ein langes Inkubationsstadium vorhanden sein kann, denn einzelne Neger erkrankten zuweilen noch 6—8 Jahre, nachdem sie ihre afrikanische Heimat verlassen hatten. In Afrika selbst ist die Krankheit, wie *Becker* in einer alten arabischen Handschrift des 14. Jahrhunderts feststellte, schon lange bekannt und gefürchtet gewesen.

Gegen Ende des vorigen, namentlich aber im 20. Jahrhundert hat die Schlafkrankheit begonnen, sich in Afrika in unerwarteter Weise auszudehnen, und damit wurde wieder das Interesse der Ärzte und Forscher aller an der Erschließung des schwarzen Erdteils beteiligten Staaten auf sie gelenkt. Von dem endemischen Gebiete, den Flußläufen des tropischen Westafrika, namentlich dem Senegal, Niger und vom Kongobecken, hat sich die Krankheit langsam über die Grenzen des Kongostaates hinaus einerseits nach Portugiesisch-Westafrika, andrerseits entlang dem Niger und Kongo in Zentralafrika ausgebreitet. Sie ist um die Jahrhundertwende nach dem Albert-Nyanza gelangt und hat sich 1901 am Victoria-Nyanza und am oberen Nil, bald darauf auch am Tanganika gezeigt. Die Hauptverbreitungsgebiete der Schlafkrankheit sind jetzt die Flußtäler des Kongo, Niger, Senegal, des oberen Nil und die Uferstreifen längs der Küste des Victoria-Sees und des Tanganika. Berichte der Missionäre und Forschungsreisenden geben an, daß bereits mehrere hunderttausend Schwarze an der unheimlichen Seuche gestorben sind, seit sich diese Geißel des tropischen Afrika dem zunehmenden Verkehr entsprechend stark ausgebreitet hat.

Ätiologie.

Das Studium der Schlafkrankheit trat in ein neues Stadium, als *Castellani* in der Zerebrospinalflüssigkeit Trypanosomen fand, ihre Identität mit den 1902 von *Dutton* beim Menschen in Senegambien

[1]) Bei der Umarbeitung dieses Vortrages war uns in dankenswerter Weise Herr Medizinalrat Dr. *Kudicke* behilflich.

gefundenen Tryp. gambiense erwies, und als *Bruce* die Bedeutung dieser Protozoenart für die Pathologie der Krankheit erkannte.

Zur genaueren Erforschung der Seuche wurden von verschiedenen interessierten Staaten besondere Expeditionen nach den Gebieten, in denen die Krankheit jetzt herrscht, entsandt, so von der portugiesischen und französischen Regierung, von der Royal Society in London und auch vom Deutschen Reiche. Die Ergebnisse ihrer Forschungen haben unzweifelhaft bewiesen, daß die Schlafkrankheit eine Trypanose des Menschen ist. Damit sind alle früheren Vermutungen über die Ätiologie der interessanten Krankheit hinfällig geworden, so z. B. die Annahme *Ziemanns*, daß die Schlafkrankheit nichts anderes sei als eine chronische Vergiftung mit gewissen Maniokarten, oder die Behauptung von *Manson*, daß Filaria perstans die Ursache der Krankheit sei. Auch das Ankylostoma duodenale war als ätiologisches Moment beschuldigt worden, aber diese Annahme mußte man fallen lassen, denn die Ankylostomiasis ist eine über weite Teile der Erde verbreitete Krankheit, während die Schlafkrankheit bis jetzt nur auf ganz bestimmte tropische Gegenden beschränkt ist. Von dem portugiesischen Forscher *Bettencourt* und seinen Mitarbeitern waren mit Regelmäßigkeit in der Lumbalpunktionsflüssigkeit der Kranken und in Schnittpräparaten des Gehirns Streptokokken, und zwar in den kleinzellig infiltrierten Wandungen der kleinsten Gehirnarterien gefunden worden. Sehr wahrscheinlich hat es sich dabei um Mischinfektionen gehandelt, die zwar bei Schlafkranken nicht selten sind, offenbar aber beim Zustandekommen der typischen Symptome des Leidens eine besondere Rolle nicht spielen.

Krankheitserscheinungen.

Wenn wir uns kurz über die **klinischen Symptome** orientieren, so entzieht sich der erste Beginn der Krankheit häufig der Beobachtung. In einzelnen Fällen sind neuerdings lokalisierte entzündliche Schwellungen der Haut, die als Primäraffekte gedeutet werden, beobachtet. Gewöhnlich sind Fieberanfälle von meist kurzer Dauer wohl die ersten Erscheinungen, die aber vielfach nicht beachtet oder falsch gedeutet werden, was umso leichter geschieht, als ihre Begleitsymptome (Kopfschmerzen, Schwindel, Mattigkeit, Gliederschmerzen) durchaus uncharakteristisch sind. Früher oder später gesellt sich zu diesen Anfällen, die durch die Vermehrung der Trypanosomen im Blute bedingt sind, eine Schwellung der Lymphdrüsen hinzu, die besonders in der Hals- und Nackengegend ausgesprochen ist (Taf. **79**, *Fig. 1*), sich nahezu ebenso häufig aber auch in der Achselgegend, der Schenkelbeuge, am Ellbogen nachweisen läßt. Die erkrankten Lymphdrüsen sind von einer charakteristischen, festweichen Konsistenz und können Kirschgröße erreichen, zuweilen sogar überschreiten. Sie vereitern nicht, können sich aber im weiteren Verlauf der Erkrankung unter Schrumpfung zurückbilden. Wenigstens findet man häufig schwere Fälle, bei denen die Drüsenschwellung entweder fehlt oder die charakteristische Beschaffenheit vermissen läßt. Eine Rückbildung der Drüsen findet mit Regelmäßigkeit auch im Verlauf der Behandlung mit Arsenikalien statt, was zwar als Zeichen der Beeinflussung des Krankheitsprozesses, niemals aber allein als ein Beweis der Heilung angesehen werden darf. Neben der Polyadenitis treten flüchtige Ödeme am Rumpf und an den Extremitäten, ferner Exantheme und Erytheme der Haut auf. Die Milz ist häufig vergrößert, doch ist es zweifelhaft, ob diese Schwellung stets allein durch die Trypanosomeninfektion bedingt ist. Die Dauer dieses Krankheitsstadiums, in dem nervöse Symptome noch völlig fehlen, kann sicherlich mehrere Monate, ja ein Jahr und mehr betragen. Dann treten nervöse Erscheinungen in den Vordergrund. Zunächst bestehen sie nur in leichtem Tremor der Finger und der vorgestreckten Zunge. In vorgeschritteneren Fällen finden sich Lähmungen

einzelner Muskelgruppen, Nerven oder ganzer Extremitäten. Auch Hemiplegien können auftreten. Verhältnismäßig früh sind Paresen im Fazialisgebiet erkennbar. Die Haut-, Schleimhaut-, Periost- und Sehnenreflexe sind gewöhnlich erhöht. Der *Babinski*sche Fußreflex ist nicht selten auf einer oder beiden Seiten vorhanden. Augensymptome fehlen dagegen. In allen vorgeschrittenen Fällen zeigen die Kranken starke Unsicherheit, Schwanken oder Taumeln beim Gehen und das *Romberg*sche Phänomen. Sehr häufig bestehen Hyperästhesien der Haut und der tieferen Teile.

Gleichzeitig pflegt jetzt das Symptom aufzutreten, das der Krankheit den Namen gegeben hat, die Schlafsucht. Sie kann so hohe Grade erreichen, daß die Patienten kaum zu erwecken sind und sogar mit dem Bissen im Munde dem Schlaf verfallen (Taf. **79**, *Fig. 2*). Gelegentlich findet sie sich bei Leuten, bei denen sonstige Zeichen der zerebralen Erkrankung nahezu fehlen, meist ist sie jedoch mit schweren nervösen Symptomen vergesellschaftet. In nicht wenigen Fällen fehlt die Schlafsucht völlig, oder es bestehen sogar ausgesprochene Erregungszustände mit Neigung zu aggressivem Verhalten, blinder Zerstörungswut, lärmendem Wesen, Größenideen u. ähnl. Andere Kranke sind vorwiegend depressiv gestimmt mit ausgesprochener Selbstmordneigung oder zeigen ein negativistisches Verhalten. Je länger die Krankheit dauert, umso gleichförmiger pflegen die psychischen Erscheinungen zu werden; die Zeichen der Verblödung beherrschen dann das Bild. Sehr häufig sind epileptiforme Anfälle, besonders bei Schwerkranken. Sie fehlen aber auch bei scheinbar Leichtkranken nicht und führen hier wie dort in sehr vielen Fällen zum plötzlichen Tode. Wo sie überstanden werden, können Mono- oder Hemiplegien, Sprachstörungen eine Zeitlang oder dauernd zurückbleiben. Viele Schwerkranke zeigen ausgesprochene meningitische Symptome (Nackenstarre, *Kernig*sches Phänomen usw.).

Obduktionsbefunde.

Bei der Obduktion finden sich pathologisch-anatomische Veränderungen vorwiegend an der weichen Hirnhaut, deren Gefäße injiziert und, wie sich auf mikroskopischen Schnitten zeigt, fast stets mit einer verdickten, kleinzellig infiltrierten Wandung versehen sind. An den Gefäßen des Gehirnes sind die gleichen Veränderungen festzustellen. Die Pia mater selbst ist trübe und kleinzellig infiltriert. Als Folge dieser entzündlichen Vorgänge an den Gefäßen zeigt auch das Parenchym sekundäre degenerative Veränderungen. Milz und Leber sind erheblich vergrößert, die Lymphdrüsen des ganzen Körpers, besonders die des Nackens und des Halses geschwollen.

Zusammenhang zwischen Bluttrypanose und Schlafkrankheit.

Die Trypanosomen finden sich bei Schlafkranken im Blut (Taf. **80**, *Fig. 2*), im Saft der Drüsen (Taf. **80**, *Fig. 1*) und in der Zerebrospinalflüssigkeit. Im Blut erscheinen sie zunächst gewöhnlich anfallsweise, zuweilen, in großer Zahl. Später pflegen sie spärlicher und seltener aufzutreten, so daß dann ihr Nachweis erhebliche Schwierigkeiten machen kann. Wenn man sich aber der Methode des dicken Tropfens bedient, führen häufigere Untersuchungen meist zum Ziel. Kann man so lange nicht warten, so empfiehlt es sich, größere Blutmengen zu zentrifugieren oder den Versuch zu machen, die Trypanosomen in den Drüsen oder in der Zerebrospinalflüssigkeit aufzufinden. In den Drüsen wie auch in der Flüssigkeit des Subarachnoidealraums zeigt die Zahl der Trypanosomen, wenn die Infektion überhaupt einmal eingetreten

ist, im allgemeinen keine größeren Schwankungen. Daß bei Behandlung mit Arsenikalien die Trypanosomen aus den Drüsen schnell und endgültig zu verschwinden pflegen, wurde bereits erwähnt. In der Zerebrospinalflüssigkeit zeigen sie ein durchaus anderes Verhalten. In sehr vielen Fällen sind sie hier auch bei intensiver Behandlung dauernd nachweisbar. Wo sie verschwinden, kehren sie in der Regel nach Aussetzen der Behandlung, häufig noch während derselben wieder. Die Anwesenheit von Trypanosomen in der Zerebrospinalflüssigkeit führt zu einer Zellvermehrung in derselben, die sehr beträchtliche Grade erreichen kann. Es handelt sich zunächst um eine Einwanderung von Lymphozyten. Später finden sich charakteristische größere einkernige Zellen mit stark vakuolisiertem Protoplasma. Trypanosomen sind am häufigsten bei den mittleren Graden der Zellvermehrung anzutreffen, bei geringen und bei sehr hohen Zellzahlen kann ihr Nachweis mißlingen. Gleichzeitig mit der Zellvermehrung ist erhöhter Albumin- und Globulingehalt nachweisbar. Wichtig ist, daß die geschilderten Liquorveränderungen gar nicht selten schon bei Kranken nachweisbar sind, die irgendwelche nervöse Erscheinungen nicht erkennen lassen. Im Blut der Schlafkranken treten im Verlauf der Infektion Stoffe auf, die in ihrer Wirkung den Bakteriolysinen, den Bakteriotropinen, den agglutinierenden und komplementbindenden Antikörpern entsprechen. Ihr Nachweis hat allerdings bisher in der Praxis kaum Verwendung gefunden.

Trypanosoma gambiense. *Morphologie.*

Für das Studium der morphologischen Eigenschaften des **Trypanosoma gambiense** eignen sich am besten Blutausstrichpräparate, die nach *Giemsa* gefärbt sind. Gerade im Blut zeigt sich das Trypanosoma in charakteristischer Weise (s. Taf. **80**, *Fig. 2*). Es ist 15—30 μ lang und 1·4—2 μ breit, besitzt eine undulierende Membran und eine Geißel, die an einem rundlichen, nahe dem Hinterende gelegenen Blepharoplast entspringt. In der Nähe der Geißelwurzel ist vielfach eine hellere Stelle nachweisbar, die von manchen Autoren als Vakuole gedeutet wird. Der ovale Kern liegt in der Mitte und zeigt in feuchtfixierten Präparaten einen deutlichen Binnenkörper (Karyosom). Das Zellplasma ist häufig von Körnchen erfüllt, die bei *Giemsa*-Färbung einen dunkelvioletten Farbenton annehmen.

Im Blut des Menschen und mehr noch im Blut empfänglicher Versuchtiere treten die Trypanosomen in zwei Formen auf, die durch Übergangsformen verbunden sind. Einmal, so besonders in Zeiten akuter Vermehrung, d. h. also im allgemeinen während der Fieberanfälle, finden sich lange schlanke Flagellaten mit allmählich sich verjüngendem Hinterende und langer, freier Geißel. Daneben findet man meist in geringerer Zahl plumpe Formen mit stumpfem Hinterende, bei denen das freie Geißelende sehr kurz ist oder auch fehlt. Vielfach sind diese Formen als männliche und weibliche unterschieden worden. Der Nachweis, daß es sich hier um sexuelle Verschiedenheiten handelt, ist jedoch bisher nicht erbracht. Nach Miß *Robertson* sollen allein die kurzen Formen zur Entwicklung im Überträger befähigt sein.

Die Kultur des Parasiten auf künstlichen Nährböden ist bisher in brauchbarer Form nicht gelungen. Anfänge von Kulturen haben *Thomson* und *Sinton* erzielt.

Das Trypanosoma gambiense läßt sich experimentell durch Verimpfung auf eine ganze Anzahl von Tierarten übertragen. Bei keiner Tierart jedoch, selbst nicht bei Affen, ist es möglich, eine der Schlafkrankheit des Menschen klinisch gleiche Erkrankung hervorzurufen. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Hunden und Affen kommt es zu einer chronisch und stets tödlich verlaufenden Septikämie. Vielfach treten aber auch schnell tödlich endende Blutinfektionen ein, wenn sich die Parasiten — oft nach langer Inkubationszeit — ganz plötzlich massenhaft vermehren. Die Trypanosomen der Schlafkrankheit zeigen große Schwankungen in ihrer Virulenz für die genannten Tierarten, noch mehr aber für größere Tiere, Pferde, Rinder, Schafe und Ziegen. Bei diesen treten die Parasiten sehr spärlich im Blute auf und verschwinden meist nach einigen Monaten, wie *Kleine* fand, ohne das Tier zu töten oder erheblich krank zu machen. Nach englischen Autoren ist Trypanosoma gambiense auch auf Antilopen übertragbar und in deren Blute lange Zeit nachweisbar.

Tierpathogenität.

Der Überträger der Schlafkrankheit ist die **Glossina palpalis** (Taf. 78). Man trifft diese Stechfliegenart überall im äquatorialen Afrika, wo Schlafkrankheit vorkommt. In allen Gegenden, in denen die Glossina palpalis heimisch ist, breitet sich die von infizierten Eingeborenen eingeschleppte Seuche aus. Wo aber die Glossinen fehlen, entstehen auch **keine Neuinfektionen.**

Übertragung.

Bruce hat die Fliegen an schlafkranken Negern Blut saugen lassen und dann gesunden Affen angesetzt; die Tiere erkrankten an Trypanosomiasis und zeigten das Trypanosoma gambiense in ihrem Blut. Im Darmkanal von gefangenen Glossinen, die an Schlafkranken gesogen hatten, haben zuerst *Gray* und *Tulloch* Trypanosomen zum Teil in großer Menge nachgewiesen. Zum Teil hat es sich dabei um das Trypanosoma Grayi aus dem Krokodil gehandelt, zum Teil aber wohl auch um Entwicklungsformen des Schlafkrankheitserregers; denn die Autoren haben Trypanosomen auch in den Speicheldrüsen gefunden, in denen das Krokodiltrypanosoma, soweit bis jetzt bekannt, nicht vorkommt.

R. Koch, der ebenfalls gefangene Fliegen untersuchte, hat ähnliche Befunde erhoben und aus den in wilden Glossinen vorkommenden Flagellaten eine Anzahl von Typen ausgesondert, deren zwei er wegen ihres alleinigen Vorkommens im Schlafkrankheitsgebiet mit großer Wahrscheinlichkeit als Entwicklungsstadien des **Trypanosoma gambiense ansprechen konnte.**

Der endgültige Nachweis, daß der Erreger der menschlichen Trypanosomenkrankheit einen ganz bestimmten Entwicklungsgang in der Fliege durchmacht, bevor er von dieser weiter übertragen werden kann, ist *Kleine* und *Taute* gelungen. Diese Autoren verwendeten gezüchtete Fliegen, die niemals Trypanosomen beherbergen (*Stuhlmann, Kleine* und *Taute*), ließen sie zunächst an schlafkranken, dann weiter täglich an gesunden Affen saugen und konnten dann zeigen, daß die Fliegen erst nach einem Zeitraum von etwa 20 Tagen imstande sind, neue Tiere zu infizieren. Während dieser Periode vermehren sich die Trypanosomen zunächst im Fliegendarm. *Bruce* kam zu gleichen Befunden und zeigte mit seinen Mitarbeitern, daß die Fliegen erst infektiös werden, sobald die Trypanosomen in die Speicheldrüsen eingewandert sind und in diesen ein Stadium der Entwicklung erreicht haben, das der kurzen Blutform gleicht. *Kleine* und dessen Mitarbeiter haben diese Angaben bestätigt und ebenso wie die englischen Autoren gefunden, daß die Darmformen, so zahlreich sie sind, sich in einem Wirbeltier nicht vermehren können.

Kleine und *Taute* sind in Anlehnung an die Anschauungen, die vor ihnen schon *R. Koch* bezüglich der Trypanosomen der Tse-tse-Fliegen vertreten hatte, der Meinung, daß die Entwicklung in der Glossina palpalis auf geschlechtlichen Vorgängen beruht. Sie unterscheiden demgemäß im Fliegendarm sehr schlanke, spermatozoenähnliche, hellergefärbte Trypanosomen mit langem Kern als männliche und kurze, plumpe, nach *Giemsa* sich dunkler und mehr bläulich färbende Flagellaten als weibliche. Eine Vereinigung dieser Formen wird angenommen und ist

nach Ansicht der genannten Forscher die Grundlage der ungeheuren Vermehrung, die im Darm stattfindet. *Bruce* lehnt diese Deutungen ab. Für die Anschauung von *Kleine* und *Taute* spricht das plötzliche Erlöschen der Infektiosität trotz erwiesener Vermehrungsfähigkeit, gegen sie der Umstand, daß es bisher keinem Beobachter gelungen ist, Kopulationsvorgänge zu beobachten. Die Vermehrung der Trypanosomen beginnt nach unserer jetzigen Kenntnis im Mitteldarm und schreitet nach vorn fort. Im Proventrikel und zum Teil auch im vordersten Darmabschnitt findet man statt der oben erwähnten Formen hauptsächlich bandartige Trypanosomen mit langem Hinterende und länglichem segmentiertem Kern. Diese Stadien wandern in die Speicheldrüsen, und zwar, wie Miß *Robertson* vermutet und *Kleine* und Mitarbeiter nachgewiesen haben, auf dem Wege über die Ausführungsgänge. Im Lumen der Drüsen nehmen sie Crithidiaformen an, heften sich als solche an der Wand an und vermehren sich so, bis nach einiger Zeit wieder Trypanosomen auftreten, die, wie erwähnt, der kurzen Blutform gleichen. Damit ist die Entwicklung vollendet.

Die Zahl der künstlich infizierbaren Fliegen schwankt beträchtlich. Zuweilen läßt sich eine Entwicklung unter einer großen Zahl nur bei einigen wenigen erzielen. In anderen Fällen können bis zu 10% infektiös werden. *Kleine* und Mitarbeiter glauben, daß Trypanosomen, die sehr lange im Tierkörper verweilt haben, sich in Fliegen weniger gut entwickeln. Nach Miß *Robertson* ist die Entwicklungsfähigkeit von dem Vorhandensein einer bestimmten Form abhängig (s. oben).

Aus unbekannten Gründen geht zuweilen die im Darm begonnene Entwicklung nicht auf die Speicheldrüsen über, oder die Infektion der letzteren tritt erst mit beträchtlicher Verzögerung ein.

Nach englischen Autoren lassen sich Glossinen auch an Tieren infizieren, die nur spärlich Trypanosomen im Blute haben. So geben *Bruce* u. a. an, daß es ihnen gelungen ist, Trypanosomen aus künstlich infizierten Rindern und Antilopen in der Glossina palpalis zur Entwicklung zu bringen und durch die Fliegen weiter zu übertragen. *Bruce* und ganz besonders *Duke* haben seitdem die Ansicht vertreten, daß den genannten Tierarten eine wesentliche Rolle bei der Verbreitung der Schlafkrankheit zukomme, was *Kleine* und dessen Mitarbeiter bestreiten.

Die Glossina palpalis lebt, wie *R. Koch* festgestellt hat und *Bruce* bestätigen konnte, vielfach hauptsächlich von Krokodilblut, ferner nach *Zupitza* vom Blut von Eidechsen (Waraneidechse). Wo keine Krokodile oder Eidechsen leben, nährt sich die Fliege von dem Blute anderer Kaltblüter (z. B. Schlammspringer, Periophthalmus) oder Warmblüter.

Diagnose.

Die **Diagnose der Trypanosomen-Infektion** des Menschen und der afrikanischen Schlafkrankheit kann unter Umständen schon auf Grund der klinischen Befunde mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Wenn in den infizierten Gegenden Afrikas fiebernde Kranke mit stark vergrößerten Lymphdrüsen von charakteristischer Konsistenz oder mit dem typischen Bilde der ausgesprochenen Schlafkrankheit angetroffen werden, ist die Diagnose Trypanosomen-Infektion so gut wie gesichert. Aber bei den leichten und beginnenden Fällen läßt die klinische Beobachtung im Stich, namentlich wenn die Fieberbewegungen gering und die Drüsen noch nicht merklich vergrößert sind. Das gleiche gilt für Fälle von Schlafkrankheit oder Blutinfektion in vorgeschrittenem Stadium, wenn die anfangs geschwollenen Drüsen sich bereits wieder verkleinert haben. Zur Unterscheidung von Meningitis anderer Ätiologie oder von Fieberzuständen, die durch ätiologisch differente Blutinfektionen bedingt sind, kann allein der Nachweis des Trypanosoma gambiense die Diagnose sichern. Als Untersuchungsmaterial kommen in Frage das zirkulierende Blut, die Punktionsflüssigkeit der vergrößerten Drüsen und endlich die durch Lumbalpunktion gewonnene Zerebrospinalflüssigkeit. Beim Blut erhält man recht zuverlässige diagnostische Resultate, wenn man es in dicken Tropfen antrocknet und die Präparate in der Weise

behandelt, wie es *Ross* und *Ruge* für Untersuchung des Blutes Malariakranker empfohlen haben (s. S. 1085). Wenn das mikroskopische Präparat, was nur selten vorkommt, bei mehrmaliger Untersuchung nicht zum Ziele führt, wird das verdächtige Material auf empfängliche Versuchstiere, am besten Meerkatzen, überimpft. Durch den **Tierversuch** lassen sich vielfach auch spärliche Trypanosomen nachweisen.

Manche Autoren (*Dutton* und *Todd*, *Bruce* und *Nabarro*, *Martin*, *Leboeuf* und *Roubaud*, *Broden*) bevorzugen zum Nachweis spärlicher Trypanosomen im Blut die Untersuchung des Sediments einer fraktioniert zentrifugierten größeren Blutmenge. *Broden* empfiehlt Zentrifugieren bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 900—1500 Runden in der Minute solange, bis Blutkörperchen und Plasma hinreichend getrennt sind. Das Plasma, das noch trübe aussehen muß und die Leukozyten, die Trypanosomen und eine kleine Menge von Erythrozyten enthält, wird vorsichtig abgegossen und 10 Minuten lang wiederum bei 1500 Runden in der Minute zentrifugiert. Enthielt das Blut eine größere Zahl von Trypanosomen, so findet man sie jetzt bereits im Sediment. Ist das nicht der Fall, so muß man die überstehende Flüssigkeit zum zweiten Male vorsichtig abgießen und noch einmal 15 bis 20 Minuten lang bei 1500—2000 Umdrehungen zentrifugieren. Das Sediment wird dann frisch untersucht. Das Blut muß bei der Entnahme mit 6proz. Natrium citricum-Lösung im Verhältnis 1:9 versetzt werden, da es sonst gerinnt.

Der Lymphdrüsensaft kann frisch oder nach Ausstreichen in fixiertem und gefärbtem Zustande untersucht werden. In beiden Fällen muß die zu untersuchende Schicht so dünn sein, daß die Zellen sich nicht decken und auch nicht zu dicht aneinander liegen, wozu unter Umständen eine Verdünnung des Drüsensaftes mit physiologischer Kochsalzlösung (eventuell mit Zusatz von Natr. citricum) notwendig ist. Zur Färbung der gehärteten Ausstrichpräparate ist es notwendig, konzentriertere Farblösungen zu verwenden, sie länger einwirken zu lassen und unter Umständen die Farblösung mehrfach zu erneuern.

In der Zerebrospinalflüssigkeit lassen sich Trypanosomen meist leicht nachweisen, wenn man 10 *ccm* 10—20 Minuten lang kräftig zentrifugiert und das Sediment frisch mit einem starken Trockensystem untersucht. Bei reichlichem Zellgehalt und auch bei geringer Zellvermehrung können sie fehlen oder dem Nachweis entgehen. Die Zellzählung kann bei Untersuchung des Liquors Schlafkranker nicht entbehrt werden, da sie zuweilen allein Anhaltspunkte dafür gibt, ob ein Eindringen der Trypanosomen in das Zentralnervensystem bereits stattgefunden hat. Für Zwecke der Zellzählung, die am besten direkt in der *Fuchs-Rosenthal*schen Zählkammer vorgenommen wird, genügt die Entnahme von 1—2 *ccm* Liquor.

Auch beim Liquor bevorzugen einige Autoren die Verimpfung größerer Mengen auf Meerkatzen. Meist wird sie zu entbehren sein.

Therapie.

Für die Behandlung der Schlafkrankheit steht jetzt eine größere Zahl von Medikamenten zur Verfügung, die sich in 3 Gruppen einordnen lassen: Arsenikalien, Antimonpräparate und Farbstoffe. Die Arsentherapie der Trypanosen hat ihren Ausgangspunkt von den Beobachtungen von *Bruce* und *Lingard* genommen, die zuerst trypano-

zide Wirkungen der arsenigen Säure feststellten. *Laveran* und seine Mitarbeiter studierten die Schutz- und Heilwirkungen der anorganischen Arsenpräparate bei kleinen, mit Nganaparasiten oder Trypanosoma gambiense infizierten Tieren. 1905 fand *Thomas* in Liverpool in dem organischen Arsenpräparat Atoxyl ein trypanozides Mittel, das von ihm und *Breinl* für die Heilung der Schlafkrankheit empfohlen wurde. *Ayres Kopke, R. Koch, Beck, Kleine* und *Broden* stellten die Wirksamkeit des Mittels auf das Trypanosoma gambiense beim schlafkranken Menschen fest. *Ehrlich* führte eine Reihe weiterer von ihm dargestellter Arsenpräparate in die Therapie der Schlafkrankheit ein: das Arsazetin, Arsenophenylglyzin, Salvarsan und Neosalvarsan.

Von Antimonpräparaten ist der Brechweinstein, der zuerst von *Mesnil* und *Nicolle* empfohlen, von *Plimmer* und *Thomson* im Tierexperiment als wirksam erwiesen war, insbesondere von französischen Autoren (*Martin* und *Darré, Thiroux, G. Martin* und *Ringenbach* u. a.) vielfach verwendet worden. Nach den Untersuchungen *Kolles* und seiner Mitarbeiter *Rothermundt, Hartoch* und *Schürmann* wirkt weiterhin das Antimontrioxyd stark auf Trypanosoma gambiense. Heilungen ließen sich mit diesen Präparaten aber nur in geringem Prozentsatz erzielen.

Unter den Farbstoffen fand zuerst *Ehrlich* im Benzidinfarbstoff Trypanrot ein trypanozides Mittel. *Nicolle* und *Mesnil* entdeckten die Wirksamkeit des zur gleichen Gruppe gehörigen Trypanblaus. *Wendelstadt* reihte diesen die Triphenylmethanfarbstoffe Malachitgrün und Brillantgrün an und *Ehrlich* das Parafuchsin.

Während alle diese Farbstoffe in der Praxis kaum Eingang gefunden haben, da ihre Wirkung sich als nicht ausreichend erwies, scheint neuerdings in dem von den Bayerschen Farbenfabriken dargestellten Präparat „Bayer 205“ ein Mittel gefunden zu sein, das im Tierexperiment alles in den Schatten stellt, was bisher an trypanoziden Medikamenten erprobt wurde, und vielleicht berufen ist, nicht nur der Behandlung, sondern auch der Bekämpfung der Schlafkrankheit eine neue, früher kaum geahnte Wendung zu geben. Eine ein- oder zweimalige Injektion des Mittels, das im Tierversuch einen hohen chemotherapeutischen Index hat, genügt bei experimentell infizierten Tieren in einem hohen Prozentsatz zur Sterilisierung. Das Blutserum der so behandelten Tiere besitzt wochenlang beträchtliche trypanozide Eigenschaften. Dem entspricht eine lange anhaltende prophylaktische Wirkung. Nach diesen im Laboratorium gemachten Erfahrungen ist zu hoffen, daß das Mittel auch beim Menschen erheblich günstigere Wirkungen entfalten wird, als sie mit den bisher üblichen Medikamenten erzielt wurden. Ob es freilich möglich sein wird, damit auch bei der Trypanosomenerkrankung des Zentralnervensystems gute Erfolge zu erzielen, ist zweifelhaft. Erfahrungen, die an chronisch dourinekranken, mit nervösen Erscheinungen behafteten Pferden gemacht sind, lassen das Gegenteil befürchten.

Von den erwähnten Heilmitteln ist bisher wohl am meisten das Atoxyl angewendet worden.

In großem Umfange hat *Robert Koch* seine Wirksamkeit bei schlafkranken Menschen in gemeinsamer Arbeit mit *Beck* und *Kleine* bei der Deutschen Schlafkrankheitsexpedition in den Jahren 1906—1909 erprobt und das Präparat als außerordentlich brauchbar beurteilt. *Koch* stellte durch Beobachtungen an einem großen,

von ihm auf den Sesse-Inseln des Victoria-Nyanza mit Atoxyl behandelten Krankenmaterial die Dosierung des Mittels, seine Wirkungen und Nebenwirkungen und die beste Art der Behandlung fest. Das Atoxyl wird subkutan einverleibt, und zwar in der Form von Doppelinjektionen von 0·5 *g* in 10tägigen Pausen. Schon nach wenigen Einspritzungen läßt sich nach den Berichten der Deutschen Kommission eine augenfällige Besserung nachweisen, die bei Fortsetzung der Atoxylgaben noch weiter fortschreitet. Unter dem Einflusse der Behandlung verschwinden die Trypanosomen aus Drüsen und Blut. Selbst Schwerkranke mit deutlichen Symptomen der Schlafsucht werden gebessert. Das Körpergewicht nimmt zu, und auch die Erscheinungen von seiten des Gehirns zeigen eine auffällige Abnahme. Diese Besserung hält allerdings in allen schweren Fällen nach Aussetzen der Behandlung nicht an. Nach kürzerer oder längerer Latenzzeit treten wieder Trypanosomen im Blut auf, oder die Kranken verschlechtern sich und gehen schließlich unter Zunahme oder Wiederauftreten der zerebralen und spinalen Symptome zugrunde. Auch bei einer großen Zahl derjenigen Kranken, die ursprünglich nervöse oder psychische Krankheitserscheinungen nicht zeigten, bleiben diese trotz fortgesetzter oder wiederholter Behandlung nicht aus, und damit wird das ungünstige Ende nahezu unvermeidlich. Eine Steigerung der Atoxyldosis kann nur bis zu einem gewissen Grade vorgenommen werden, weil das Mittel unter Umständen Sehstörungen, ja bei Personen, die für Arsen besonders empfindlich sind, eine Atrophie der Sehnerven herbeiführt. Ein Teil der Kranken, welche längere Zeit mit großen Atoxyldosen (1·0 *g* pro dosi) behandelt wurden, erblindete. Große Atoxyldosen hatten auf die im Blute kreisenden Trypanosomen keine bessere Wirkung als mittelgroße (0·5 *g* pro dosi).

Das Atoxyl ist später bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit in Deutsch-Ostafrika bei mehreren tausend Kranken angewandt worden. Auch anderen Orts im Kongogebiet, in verschiedenen westafrikanischen Kolonien usw. hat man sich seiner mit Vorliebe bedient. Die deutschen Ärzte haben zumeist in Anlehnung an die Erfahrungen der deutschen Schlafkrankheitsexpedition Doppelinjektionen von 0·5 *g* in 10 bis 14tägigen Pausen verabfolgt und nach 10 Doppelinjektionen die Behandlung für mehrere Monate unterbrochen oder endgültig ausgesetzt. Inwieweit mit einer solchen Kur sich definitive Heilungen erzielen lassen, ist an einem größeren Material nicht festgestellt worden. *Broden*, der die gleiche Methode versuchsweise im Kongogebiet anwandte, aber bis zu 40 und mehr Doppelinjektionen gab, fand, daß von 42 Kranken, deren Spinalflüssigkeit bei Beginn der Behandlung normale Verhältnisse bot, die also sicher im Anfangsstadium der Krankheit waren, 21 = (50%) während einer Zeit von $2\frac{1}{2}$—19 Monaten rezidivfrei blieben, während bei Kranken mit veränderter Spinalflüssigkeit oder mit ausgesprochenen nervösen Symptomen nur mehr oder weniger lang anhaltende Besserungen erzielt wurden.

Kudicke, der im Bukobebezirk (Victoria-See) ein großes Material von Schlafkranken in glossinenfreier Gegend behandelte, fand unter 154 Kranken ohne nervöse Symptome, die in einer kontinuierlichen Behandlungsserie durchschnittlich 30 *g* Atoxyl, in einer späteren kleineren noch einmal 10 *g* erhalten hatten, 62, die zwei Jahre nach Beendigung der Behandlung rezidivfrei blieben (= 40%). Die gleichen Ergebnisse hatte *Kudicke* bei Kranken, die in 2—3 Behandlungsserien insgesamt 22 bis 35 *g* Atoxyl erhalten hatten. Da zu Beginn der Behandlung der Liquor nicht untersucht war, kann nicht angegeben werden, wie viele dieser Kranken sich wirklich im Frühstadium befunden haben.

Ganz ähnliche Resultate lassen sich erzielen, wenn man, wie *Broden* vorgeschlagen hat, wöchentlich 1 *g* injiziert. *Broden* ist dabei bis zu Gesamtdosen von 50 *g* und mehr gegangen, und gibt an, daß Kranke der Frühperiode diese Dosen ohne Schädigung vertragen haben.

Auch *Martin* und *Darré* haben über verhältnismäßig günstige Erfahrungen mit der Atoxyl-Behandlung der Schlafkrankheit berichtet. Allerdings geben sie der Kombination mit Tartarus stibiatus den Vorzug.

Alles in allem lassen die vorstehend mitgeteilten Erfahrungen erkennen, daß *R. Koch* im Recht war, wenn er das Atoxyl zwar nicht als sicher wirkendes Heilmittel, aber doch als eine gewaltige Waffe im Kampfe gegen die Schlafkrankheit hinstellte.

Arsazetin ist verhältnismäßig wenig angewandt worden, da Sehstörungen danach wesentlich häufiger waren als beim Atoxyl. *Kudicke* fand unter 14 Kranken, denen *Ulrich* 10 Doppelinjektionen von 1·0 *g* nach dem Muster der Atoxyl-Behandlung in 1—2 Serien gegeben hatte, 9, die zwei Jahre lang rezidivfrei geblieben waren. Auf das Arsenophenylglyzin wurden anfangs große Hoffnungen gesetzt, da es schien,

als ob es möglich sei, mit diesem Mittel das Ziel der Therapia sterilisans magna zu erreichen. *v. d. Hellen* gab 1913 die Zahl der in Togo bei Frühfällen erzielten vorläufigen Heilungen, deren Dauer zwischen 9 Monaten und 3 Jahren schwankte, auf 58% an. *Broden* ist in seinem Urteil zurückhaltend. Er gibt die Möglichkeit der definitiven Heilung im Frühstadium zu, betont aber, daß man, um eine solche mit einem Schlage zu erreichen, Dosen wählen müsse, die dicht an der toxischen liegen (0·05—0·055 pro Kilogramm Körpergewicht). Die deutschen Ärzte in Ostafrika haben das Präparat, das sich in großen Dosen wie auch bei wiederholter Anwendung kleiner Gaben als toxisch erwies, zumeist ungünstig beurteilt. Alle Autoren stimmen darin überein, daß das Medikament für vorgeschrittene Stadien ungeeignet ist.

Mit Salvarsan haben *Broden* sowie *Mouchet* und *Dubois* am Kongo bei einmaliger oder mehrmaliger Anwendung von Gaben zu 0·6 in der Frühperiode zufriedenstellende Ergebnisse gehabt. Ähnlich hat *Zupitza* geurteilt. Die bekanntgegebenen Zahlen sind, was längere Beobachtungszeit anlangt, jedoch nur klein. *Lurz* hat am Tanganika mit Einzelinjektionen wenig günstige Resultate erzielt.

Über Kupfersalvarsan haben verschiedene Autoren zunächst verhältnismäßig günstig berichtet. Über die Ergebnisse längerer Beobachtung ist aber nichts bekannt geworden. Nach den Versuchen, die *Kudicke* am Tanganika anstellte, dürfte seine Heilwirkung etwa der des Arsenophenylglyzins entsprechen.

Auripigment ist besonders von den französischen Autoren *Thiroux* und *d'Anfreville* verwendet worden, meist als Unterstützungsmittel anderer Medikamente. Seine bequeme Anwendungsweise wird gerühmt. Es wurde per os in Dosen von 0·15—1·0 gegeben. *Mouchet* und *Dubois* geben an, daß es in mittleren Dosen unwirksam, in großen giftig war. Bei seiner geringen Löslichkeit kann es sicherlich nur eine sehr langsame Wirkung entfalten.

Auch der Brechweinstein hat als Kombinationsmittel, meist zusammen mit Atoxyl oder anderen Arsenikalien, vielfach Verwendung gefunden. Das allgemeine Urteil kann dahin zusammengefaßt werden, daß er zweifellos geeignet ist, die Wirkung dieser Mittel zu verstärken. Es ist aber notwendig, die Injektionen häufig zu wiederholen, da er aus dem Blut sehr schnell verschwindet (*Morgenroth* und *Rosenthal*). Meist sind Einzelgaben von 0·1—0·2 verwendet worden.

Über „Trixidin"-Behandlung (Antimontrioxyd in öliger Suspension) liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Von den Farbstoffen haben Trypanrot und Trypanblau, die die Gewebe stark färben, kaum Eingang in die Praxis gefunden. Tryparosan hat nach *Broden*, in großen Dosen innerlich gegeben (25 *g* in 3 Tagen), eine die Arsenikalien verstärkende Wirkung. Trypaflavin ist vereinzelt ebenfalls als Kombinationsmittel mit gutem Erfolge intravenös gegeben worden (*Broden*).

Das schwierigste Problem bei der Behandlung der Schlafkrankheit ist die Beeinflussung der zerebralen Erkrankung. Alle Autoren stimmen darin überein, daß da, wo nervöse oder psychische Symptome bestehen, Heilungen nur in ganz vereinzelten Ausnahmefällen zu erzielen sind. Aus den Angaben *Brodens* u. a. muß sogar geschlossen werden, daß schon relativ geringfügige Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit die Prognose zu einer unsicheren und meist schlechten machen. Spätrezidiven, die sowohl zum Wiedererscheinen von Trypanosomen im Blut wie auch in der Spinalflüssigkeit führen können, treten unter Umständen noch nach sehr langer Zeit (bis zu 2 Jahren) auf.

Demgegenüber scheint die Schwierigkeit, die durch das Auftreten arzneifester Stämme dargestellt wird, in den Hintergrund zu treten. Zweifellos kommen solche Trypanosomenstämme unter natürlichen Bedingungen vor. Es muß aber darauf aufmerksam gemacht werden, daß nicht in jedem Falle, wo ein Mittel bei einem Kranken versagt, ohne weiteres Festigkeit der Trypanosomen angenommen werden darf.

Bekämpfung.

Zur **Bekämpfung der Schlafkrankheit** hat man verschiedene Wege eingeschlagen. Allen Methoden gemeinsam ist das Bestreben, möglichst viele Kranke, so frühzeitig als angängig, ausfindig zu machen

und von ihrer Umgebung durch Verbringung in Konzentrationslager abzusondern, um sie zugleich mit trypanoziden Mitteln zu behandeln. In Deutsch-Ostafrika hat man nach den Vorschlägen von *R. Koch* gleichzeitig in den verseuchten Gebieten einen energischen Kampf gegen die Glossina palpalis unternommen, hat Uferwälder gelichtet oder von Gestrüpp gereinigt, den Busch und Dickichte, wo sie den Fliegen als Schlupfwinkel dienten, gerodet und durch Anpflanzungen niedriger Nutzgewächse ersetzt u. v. m.

In mehrjähriger mühseliger Arbeit ist es dort den Ärzten unter Leitung von *F. K. Kleine* gelungen, am Victoriasee, wo im Bukobebezirk die Krankenzahl über 800 betrug und im Shiretibezirk, wo sie 1000 überschritt, die Seuche zum Erlöschen zu bringen. Am Tanganika, wo die Verhältnisse wesentlich schwieriger lagen und insgesamt auf deutscher Seite etwa 10000 Kranke vorhanden gewesen sein dürften, hatte man bei Beginn des Weltkrieges doch soviel erreicht, daß weite Strecken des verseuchten Ufers nicht nur gefahrlos passierbar, sondern auch wieder bewohnbar geworden waren. Verständnisvolle Berücksichtigung der Eigenheiten der Bevölkerung im Verein mit einer geschickt gehandhabten Kontrolle des Land- und Seeverkehres hat auch hier dazu geführt, daß weitaus die meisten Kranken der Behandlung unterzogen werden und damit, soweit eine Heilung nicht zu erzielen war, doch wenigstens monatelang als Ansteckungsquelle ausgeschaltet werden konnten. Wo Gesundungsmaßnahmen nicht durchgeführt werden konnten, beschränkte man sich auf Räumung der betreffenden — meist nicht sehr weiten — Gebietsteile.

Am britischen Teil des Victoriasees, wo die Seuche schon seit einer Reihe von Jahren festen Fuß gefaßt und zahllose Opfer gefordert hatte, hat man den Hauptwert auf die Evakuierung der verseuchten Ufer und Inseln gelegt. Man hoffte dabei, daß damit in diesen Gebieten die Seuche in kurzer Zeit zum Erlöschen gebracht werden könne und daß dann einer Wiederbesiedlung nichts mehr im Weg stehen würde. Soweit ersichtlich, haben sich diese Erwartungen bisher nicht oder doch nicht völlig erfüllt. Nach den Berichten von *Duke* beherbergen wenigstens in bestimmten Teilen dieser Gebiete die Glossinen noch Trypanosomen, die morphologisch und hinsichtlich ihrer Pathogenität vom Trypanosoma gambiense nicht zu unterscheiden sind. Nach Ansicht des genannten Forschers sind an Stelle des Menschen jetzt Nilpferde und Sumpfböcke Quelle der Nahrung und auch der Infektion.

Der Kampf gegen die Schlafkrankheit ist auch im Kongogebiet und in den westafrikanischen Kolonien aufgenommen worden. Bei der ungeheuren Ausdehnung der verseuchten Länder kann hier vorläufig nur von lokalen Erfolgen gesprochen werden.

2. Rhodesiafieber.

In Rhodesia, Nyassaland, Portug. Ostafrika und im Süden des ehemaligen Deutsch-Ostafrika sind in Gegenden, in denen die Glossina palpalis nicht vorkommt, eine natürliche Infektion mit Trypanosoma gambiense also ausgeschlossen ist, Infektionen mit einem von letzterem in mehrfacher Hinsicht verschiedenartigen Trypanosoma beim Menschen beobachtet. Die Krankheit verläuft weniger chronisch als die durch das Trypanosoma gambiense verursachte Erkrankung, hat aber klinisch

große Ähnlichkeit mit dieser. Nur die für die Schlafkrankheit so charakteristischen Drüsenschwellungen fehlen im allgemeinen. Nervöse psychische Symptome scheinen zuweilen früher aufzutreten als bei der eigentlichen Schlafkrankheit.

Das von *Stephens* und *Fantham* näher beschriebene **Trypanosoma rhodesiense** (Fig. 147) besitzt im Vergleich zum Trypanosoma gambiense zunächst andere tierpathogene Eigenschaften. Es ist für alle Tierarten virulenter und tötet auch Schafe und Ziegen. Im Menschen ist es vom Trypanosoma gambiense nicht zu unterscheiden, nur ist es häufig im Blut in größerer Zahl zu finden als dieses. Morphologisch charakteristisch sind jedoch Formen, die *Stephens* und *Fantham* bei künstlich infizierten Ratten fanden und die auch in anderen stark empfänglichen Tieren (Affen) vorkommen. Es sind kurzgeißelige, stumpfe Trypanosomen mit einem in das Hinterende verlagerten Kern. Zuweilen liegt sogar der Kern hinter dem Blepharoplasten. Im übrigen ist das Trypanosoma rhodesiense ausgesprochen polymorph, zeigt also schlanke Formen mit einem langen freien Geißelende und kurze, stumpfe Formen ohne frei hervorragendes Geißelstück.

Fig. 147.



Verschiedene Formen von Trypanosoma rhodesiense. (Nach *Stephens* und *Fantham*.)

Als Zwischenwirt für das Trypanosoma rhodesiense ist nach *Kinghorn* und *Yorke*, *Bruce* und Mitarbeitern die Glossina morsitans (Taf. 78) zu betrachten. *Eckard* ist es auch gelungen, das Trypanosomen im Experiment durch Glossina palpalis zu übertragen.

Nach den Feststellungen der englischen, von *Bruce* geleiteten Kommission entwickelt sich das Tryp. rhodesiense in der Glossina morsitans in der gleichen Weise wie es beim Tryp. gambiense beschrieben worden ist. Das Endstadium der Entwicklung wird also in den Speicheldrüsen erreicht. Es ist eine Form, die den kurzgeißeligen Trypanosomen des Menschenblutes sehr ähnlich ist.

Während das Trypanosoma, wie erwähnt, im Blut der Versuchstiere vom Trypanosoma gambiense morphologisch zu unterscheiden ist, zeigt es bei diesen morphologisch und biologisch das gleiche Verhalten wie das Tsetsetrypanosoma. In der Art der Entwicklung in der Fliege und in den dabei auftretenden Formen lassen sich zwischen den genannten drei Trypanosomenarten keinerlei Unterschiede feststellen.

Dieser Umstand sowie die Tatsache, daß morphologisch und biologisch gleichartige Formen sich bei zahlreichen im infizierten Gebiet von Rhodesia lebenden Antilopenarten fanden, haben *Bruce* und seine Mitarbeiter zu der Annahme geführt, daß das Trypanosoma rhodesiense mit dem Trypanosoma Brucei, dem Erreger der Tsetsekrankheit, identisch sei.

Demgegenüber sind von verschiedenen Seiten Tatsachen angeführt worden, die nicht geeignet sind, diese Ansicht zu stützen. Nach *Laveran* vermag Trypanosoma rhodesiense sich in Schafen, die gegen Trypanosoma Brucei durch Überstehen einer künstlichen Infektion immun geworden sind, ungehindert zu entwickeln. Von normalem Pavianserum wird es nach *Weck* nicht beeinflußt, während Trypanosoma Brucei dadurch abgetötet wird. Gegenüber normalem Menschenserum verhält es sich, wenigstens in der ersten Zeit nach der Herauszüchtung aus dem Menschen, wie

Trypanosoma gambiense, d. h. es ist dagegen unempfindlich, während Trypanosoma Brucei auch durch dieses Serum stark beeinflußt wird (*Laveran* und *Nattan-Larrier*, *Weck*). Allerdings scheint diese Eigenschaft nicht konstant zu sein und vor allem auch im Verlauf von Tierpassagen verloren zu gehen, wie auch die Resistenz des Trypanosoma gambiense gegenüber Normal-Menschen-Serum dabei verschwinden kann (*Mesnil* und *Ringenbach*).

Wichtiger als diese Tatsache, die immerhin Unterscheidungsmerkmale betreffen, die nicht feststehend sind, erscheinen epidemiologische Feststellungen.

Weite Gebiete Afrikas sind mit der Tsetsekrankheit verseucht und doch zeigen ihre menschlichen Bewohner keinerlei Trypanosomenerkrankungen (*Kleine*). Endlich ist durch Infektionsversuche, die *Taute*, sowie *Taute* & *Huber* in Tsetsegegenden und zum Teil auch in der Nähe von Rhodesiafieberherden an sich selbst und an über 100 Farbigen vorgenommen haben, erwiesen, daß das gewöhnliche tierpathogene Trypanosoma Brucei nicht imstande ist, sich im Menschen zu entwickeln.

Allerdings ist hierzu zu bemerken, daß die Pathogenität gegenüber bestimmten Tierarten auch sonst bei Trypanosomen wechselt, d. h. verlorengeht und gewonnen werden kann, und zwar sowohl durch Anzüchtung (*Laveran*, *Bruce* u. a.) in anderen Tierarten, als auch durch Rezidivstammbildung (*Kudicke*). Es ist auch ein Fall bekannt geworden, der nach den bisherigen Mitteilungen die Deutung zuläßt, daß ein tierpathogenes Trypanosoma plötzlich aus unbekannten Gründen menschenpathogene Eigenschaften erworben hat (Infektion des Prof. *Lanfranchi*, der in seinem Laboratorium nur einen Stamm von Trypanosoma Evansi besaß). Immerhin ist diese Möglichkeit nicht über jeden Zweifel erhaben und man wird daher gut tun, nach den Versuchen von *Taute* und *Huber* daran festzuhalten, daß zwar Trypanosoma rhodesiense und Trypanosoma Brucei morphologisch völlig, biologisch zum größten Teil übereinstimmen, sich aber dadurch unterscheiden, daß das eine menschenpathogen ist, das andere nicht.

Die Behandlung des Rhodesiafiebers begegnet wesentlich größeren Schwierigkeiten als die der eigentlichen Schlafkrankheit. Das Trypanosoma rhodesiense ist gegenüber allen Arsenikalien stark resistent. *Weck* erzielte nur mit wiederholten Gaben von Arsenophenylglyzin Beeinflussung des Krankheitsverlaufes. Dagegen gelang es *Breuer* und *Wölfel* sowie *Kudicke* und *Wölfel* durch Anwendung von Brechweinstein (jeden zweiten Tag 0·15—0·2 intravenös, mehrere Wochen lang gegeben) in Verbindung mit Atoxyl, die Trypanosomen für mehrere Monate zum Verschwinden zu bringen und den Zustand der Kranken soweit zu beeinflussen, daß sie zum Teil sogar arbeitsfähig blieben.

Ob mit dieser Behandlung sich Heilungen erzielen lassen, ist nicht bekannt. Andernorts hat die Brechweinsteinbehandlung auch versagt. Neuerdings ist über einen Kranken berichtet worden, der große Mengen von Tartarus stibiatus und anderen Medikamenten vergeblich erhalten hatte und seine Trypanosomen erst nach Anwendung von „Bayer 205" verlor.

Zur Bekämpfung des Rhodesiafiebers ist von englischen Autoren einer Vernichtung oder Zurückdrängung der Wildbestände das Wort geredet und damit ein Vorschlag wieder aufgenommen worden, den *R. Koch* zur Ausrottung der Tse-tse-Krankheit gemacht hatte.

Es ist fraglich, ob so umfangreiche Maßnahmen nötig sind. Das Rhodesiafieber hält sich, worauf insbesondere *Taute* hingewiesen hat, durchaus an den Menschen und wird durch seine Wanderungen verbreitet. Es müßte demnach hinreichen, die Bekämpfungsmaßnahmen, soweit warmblütige Wirte in Frage kommen, auf den kranken Menschen zu beschränken. Da ein Kampf gegen die übertragende Fliege zunächst aussichtslos ist, wird es notwendig sein, verseuchte Gebiete zu evakuieren und zu sperren. Inwieweit hierin etwa durch Anwendung des Präparates „Bayer 205" Änderungen eintreten können, muß abgewartet werden.

3. Chagaskrankheit.

Zu den Trypanosomenerkrankungen des Menschen gehört weiterhin die durch das Schizotrypanum hervorgerufene Chagaskrankheit.

Das Schizotrypanum wurde von *Chagas* in Brasilien zuerst im Darm einer Wanzenart (Conorhinus megistus, Taf. 84, *Fig. 1*), dann im Blute von Menschen gefunden, die ein sehr eigenartiges und charakteristisches Krankheitsbild darbieten. *Chagas* berichtet darüber (zit. nach *Rotschuh*):

Klinisches Bild der Chagas-krankheit.

„Die durch Schizotrypanum hervorgerufene Infektion ergreift in den endemischen Gebieten die ganze Bevölkerung, sodaß die Kinder fast alle im ersten Lebensjahre erkranken und entweder sterben oder die chronische Form behalten. Die akute Erkrankung — die mit Ausnahme der in die infizierte Gegend aus nicht verseuchten Gegenden zugewanderten Erwachsenen fast ausschließlich sich bei kleinen Kindern zeigt — verläuft mit kontinuierlichem, leicht remittierendem Fieber und fühlbarer Vergrößerung der Schilddrüse. Viele Lymphdrüsen sind geschwollen, Milz und Leber vergrößert. An der Gesichtshaut läßt sich bei Druck eine eigenartige Krepitation nachweisen. Der Finger hat das Gefühl, als ob er auf Gelatine drückte. Die chronische Form tritt in verschiedener Weise auf. Das auffallendste Symptom bei ihr ist die oft sehr starke Vergrößerung der Schildrüse (Fig. 148) mit Ausfallserscheinungen wie beim endemischen Kropf und Myxödem, sodaß *Chagas* die Krankheit als Pseudomyxödem bezeichnete. Der Gesichtsausdruck der Kranken ist stumpf, und es besteht bronze-bläuliche Blässe. Die palpablen Drüsen sind geschwollen. Tachykardie, Darm- und Nervenstörungen sowie Konvulsionen treten auf. Je nachdem die Nerven- oder die Herzstörungen überwiegen, kann man von einer Forma nervosa oder cardiaca sprechen."

Fig. 148.

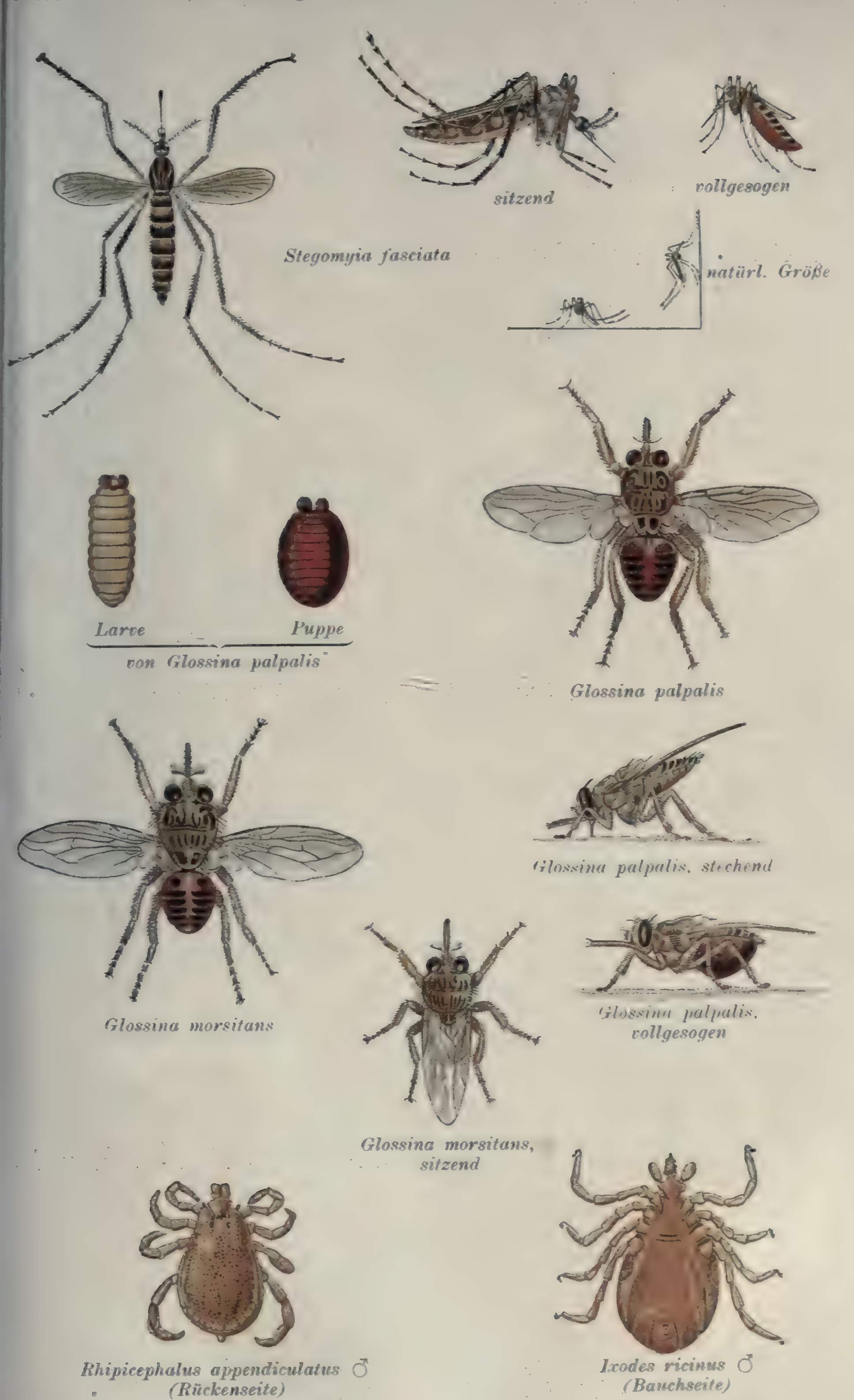


Kropfbildung infolge von Infektion mit Schizotrypanum Cruzi.

Die Krankheit ist in der brasilianischen Provinz Minas Geraes verbreitet und bietet vor allem wegen der geschilderten, auf Erkrankung der Schilddrüse zurückzuführenden Symptome großes Interesse. namentlich weil sie den Anhängern der Theorie über die infektiöse Ursache des endemischen Kropfes der Gebirgsländer neues Material geboten hat.

Schizotrypanum Cruzi.

Das **Schizotrypanum Cruzi** (Fig. 149 und Taf. 84, *Fig. 3*) kommt als freier Parasit, der den Trypanosomen sehr ähnlich ist, im Blut von Menschen, Affen und Meerschweinchen vor, und zwar in zwei Formen, die als schlanke und runde bezeichnet werden können. Bei der ersten ist der Kern längsoval oder bandförmig; die kurze Geißel entspringt von dem am Hinterende gelegenen Blepharoplasten. Die runden Formen haben einen runden und locker gebauten Kern und eine



Verlag von Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien.

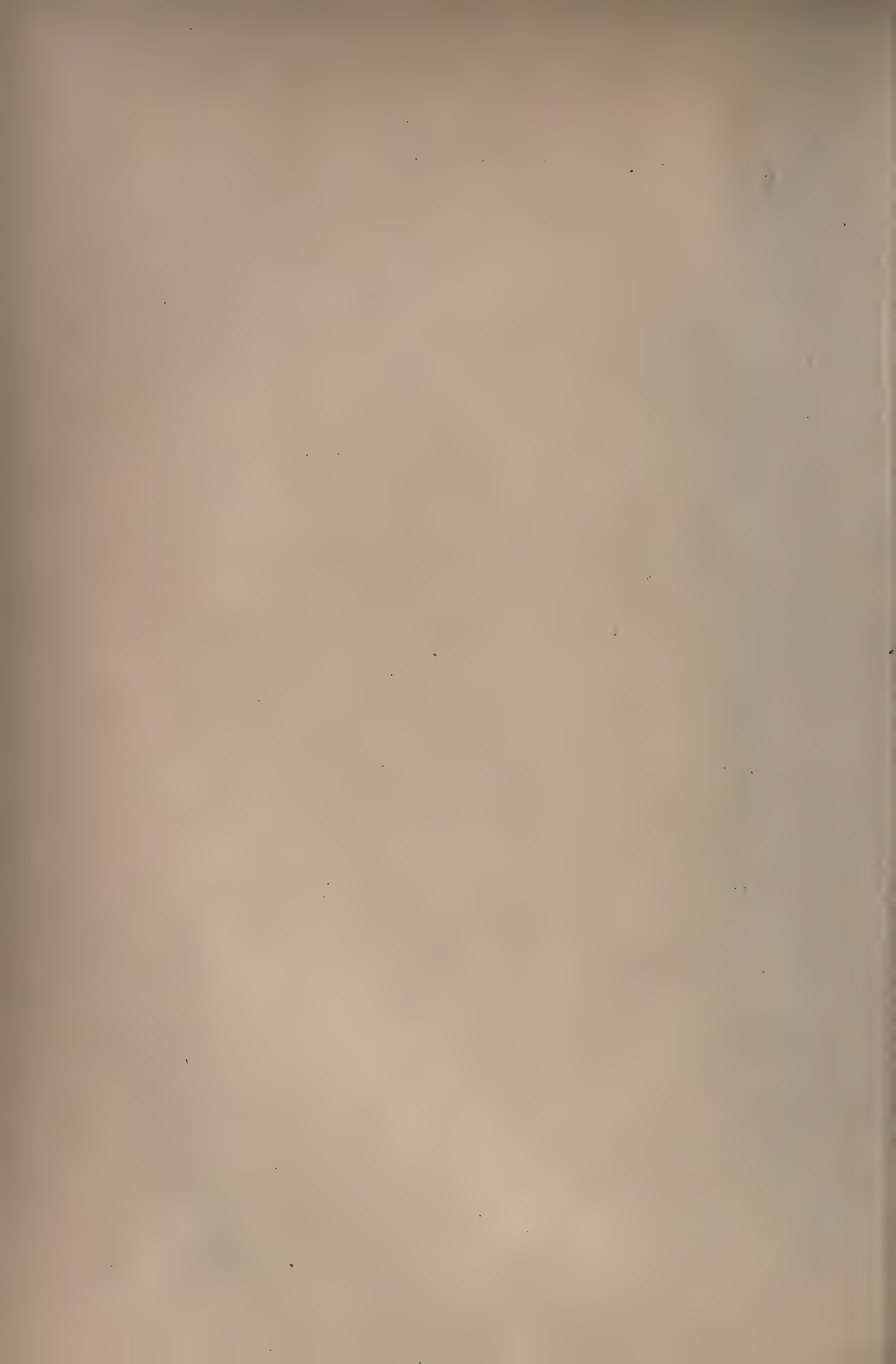


Fig. 1.



Halsdrüsenschwellung bei Trypanosis.

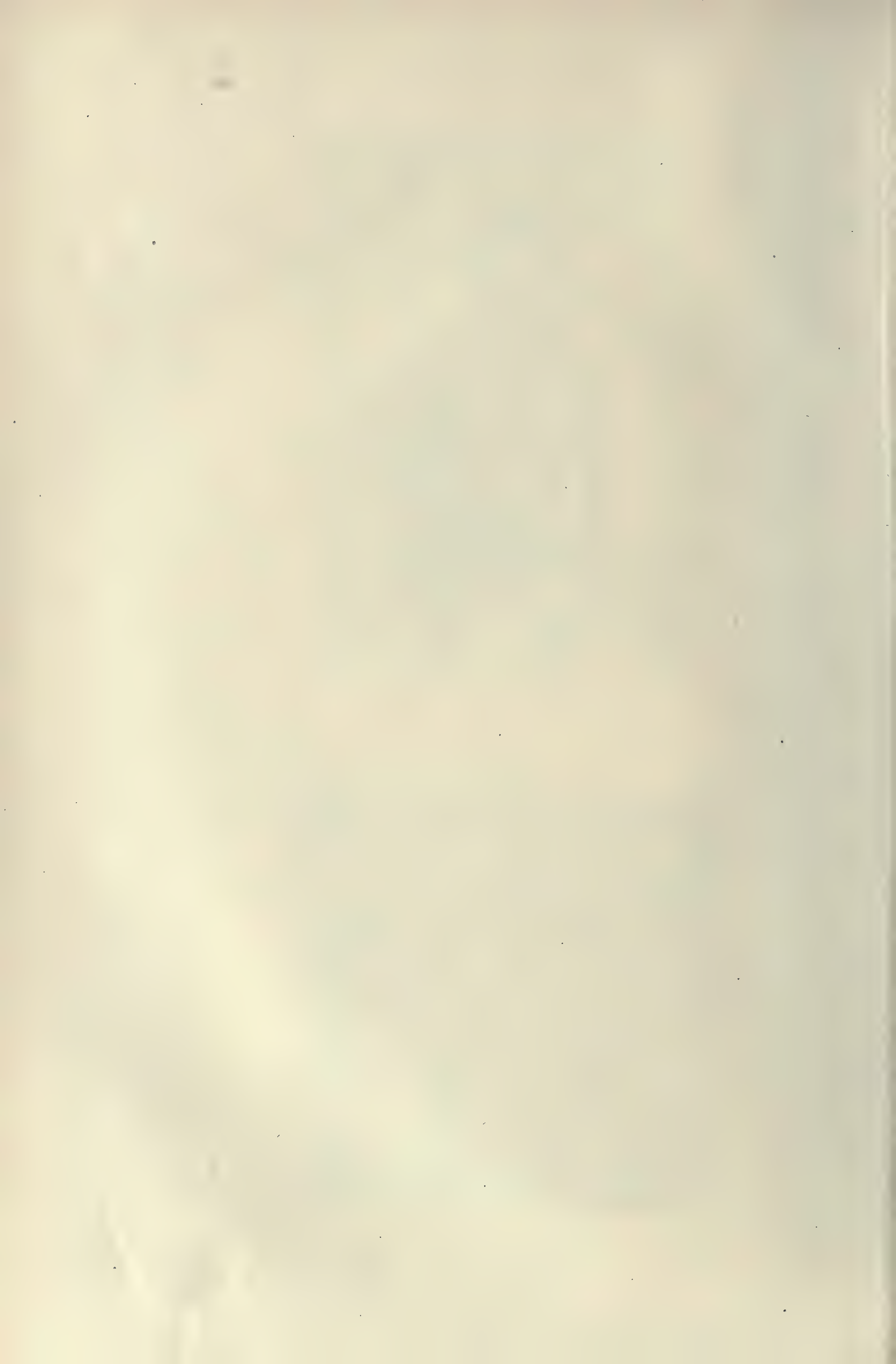
Fig. 2.



Schlafkrankes junges Mädchen.

(Aus dem Bericht der Deutschen Schlafkrankheits-Expedition.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



lange Geißel, die von einem gleichfalls im Hinterende gelegenen kleinen Blepharoplasten entspringt. Beim Meerschweinchen werden neben den sich frei im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten bewegenden auch endoglobuläre Formen gefunden. Auch hier sind die beiden Typen der runden und länglichen Parasiten differenzierbar.

Beim Menschen, beim Meerschweinchen, Affen und bei der Maus ist ferner von *Hartmann*, *Vianna*, *M. Mayer* und *da Rocha-Lima* Schizogonie nachgewiesen. Zysten mit zahlreichen Gebilden, welche die größte Ähnlichkeit mit den Erregern der Kala-Azar und der Orientbeule, den Leishmanien, aufweisen, kommen in vielen Organzellen, vorwiegend in der Herzmuskulatur, ferner in Lunge, glatter Muskulatur, Lymphdrüsen, Knochenmark und Unterhautzellgewebe vor. Durch Streckung oder Aufrollung entstehen aus ihnen begeißelte Stadien, die anfangs zum Teil Chritidiengestalt, später Trypanosomenform haben und als

Fig. 149.



1. u. *2.* Schizotrypanum Cruzi im Blut des Meerschweinchens. — *3.* Schizogonie (Gamogonie?) aus der Lunge des Meerschweinchens. — *4.* u. *5.* Schizotrypanum aus Conorhinuslarve. — *4.* 12 Stunden nach dem Saugen. *5* 30 Tage nach dem Saugen (Schizogonie). — *6.* u. *7.* Große Crithidienformen (Schizotrypanum?) aus Conorhinuslarve, 18 Tage nach dem Saugen. (Nach *M. Mayer.*)

solche in das Blut gelangen. Im Blut teilen sie sich nicht, sondern sie dringen in neue Zellen ein, runden sich ab und vermehren sich in den Zellen wieder in der Leishmaniaform. Das Charakteristische der Gattung ist also der regelmäßige Wechsel zwischen geißellosen intrazellulären und trypanosomenartigen, frei im Blut vorkommenden Formen sowie die Beschränkung der Vermehrungsfähigkeit auf das intrazelluläre Stadium. *Chagas* hatte ursprünglich angenommen, daß die Parasiten vorübergehend in Erythozyten einwanderten. Das hat sich als Irrtum herausgestellt. Ebenso sind Schizogonieformen, die er in der Meerschweinchenlunge gefunden hatte, als zu einem anderen Parasiten (Pneumocystis carinii) gehörig erkannt worden.

Die Infektion der Versuchstiere, sei es, daß sie durch Injektion von parasitenhaltigem Material oder durch Stich der Wanze Conorhinus erfolgt, verläuft akut oder chronisch und ist fast immer tödlich. Bei Affen, Meerschweinchen, Hunden, Ratten und Mäusen tritt eine mit Fieber, Abmagerung, Anämie und Drüsenschwellung verlaufende

chronische Erkrankung ein. Durch Passagen läßt sich, wie *M. Mayer* und *da Rocha-Lima* zeigten. die Virulenz sehr steigern.

Der Überträger der Krankheit ist, wie alle Wanzen, schwer aus den Häusern, in denen er nachts aus Schlupfwinkeln hervorkommt, zu vertreiben. Der Conorhinus sticht häufig im Gesicht und wird daher „Barbeiro“ genannt.

Die durch Saugakt in den Darm der Wanze aufgenommenen Parasiten verlieren nach den Angaben von *Chagas* im Mitteldarm zunächst Geißel und undulierende Membran und werden rund. Durch Teilungsvorgänge entstehen kleine runde Formen, die sich zu birnförmigen Flagellaten vom Crithidientypus umwandeln, in den hinteren Teil des Mitteldarmes gelangen und sich dort durch Teilung weiter vermehren (Fig. 149). In den Speicheldrüsen der Wanze wurden gleichfalls die Flagellatenstadien des Schizotrypanum gefunden, die dann beim Biß des Conorhinus in den neuen Wirt gelangen. Nach *Brumpt, Mayer* und *da Rocha-Lima* werden aber auch infektiöse Stadien von Trypanosomengestalt mit dem Kot ausgeschieden. Es gelang den Autoren mit solchem Kot auch Infektionen durch unverletzte Schleimhäute hindurch hervorzurufen. Es scheint danach der wirkliche Infektionsweg noch nicht völlig klargelegt zu sein. Während Infektion durch Stich mehrfach gelungen ist *(O. Cruz, Torres)*, ist *Brumpt* der Ansicht, daß die Übertragung ähnlich wie beim Trypanosoma Lewisi durch den Kot vermittelt wird. Auch *Mayer* und *da Rocha-Lima* neigen dieser Ansicht zu.

Ein Übergang der Flagellaten auf die Brut der Wanzen findet nicht statt *(Mayer* und *da Rocha-Lima)*. Es ist *Brumpt* auch gelungen, die Flagellaten in Bettwanzen zur Entwicklung zu bringen. *Mayer* und *da Rocha-Lima* haben das bestätigt und ein gleiches Ergebnis auch mit Ornithodoren erzielt. Es gelang aber nicht, mit diesen Stichinfektionen zu erzielen, während Mäuse leicht infiziert werden konnten, wenn man Ornithodoren an sie verfütterte. Die Ornithodoren beherbergten infektionstüchtige Flagellaten noch nach 5 Jahren. *Neiva* ist eine Übertragung von Schizotrypanum mit der Zecke Rhipicephalus sanguineus gelungen.

Flagellaten, die von den Entwicklungsformen von Schizotrypanum nicht zu unterscheiden sind, hat man neuerdings bei zahlreichen südamerikanischen Conorhinus (Triatoma-)Arten nachgewiesen, zum Teil auch von Orten, wo die Chagaskrankheit unbekannt ist. Ähnliche Flagellaten fand *Lafont* auch bei Conorhinus rubrofasciatus auf Mauritius. Sie waren auf Mäuse übertragbar und traten bei diesen in Trypanosomenform im Blut auf (Trypanosoma Boylei). *Chagas* und *Torres* sehen neuerdings das südamerikanische Gürteltier als Virusträger an.

Chagas züchtete das von ihm entdeckte Protozoon auf Blutagar (nach *Novy-Mac Neal*), *Nöller* in Kolonien auf dem von ihm angegebenen Pferdeblut-Dextrose-Azar. Die junge Generation der Parasiten auf diesem Nährboden zeigt crithidienähnliche Formen, ganz ähnlich den in der Wanze vorkommenden. Das künstlich gezüchtete Schizotrypanum bleibt in den Kulturen lange am Leben und infektiös.

Von den echten Trypanosomen unterscheidet sich das Schizotrypanum, abgesehen von den geschilderten Entwicklungsvorgängen, auch durch seine Resistenz im Tierkörper gegenüber allen bisher bekannten trypazoniden Mitteln. Weder Atoxyl, Arsenophenylglyzin und Salvarsan noch Antimonpräparate oder Anilinfarbstoffe haben selbst in größten Dosen den mindesten Effekt auf die Parasiten und beeinflussen den tödlichen Krankheitsverlauf gar nicht *(Martin Mayer, da Rocha-Lima)*. Auch das Präparat „Bayer 205“ ist wirkungslos.

4. Leishmaniosen.

Unter dem Namen „Leishmaniosen“ werden drei klinisch verschiedenartige Erkrankungen (Kala-azar, Leishmaniosis infantum und Orientbeule) zusammengefaßt, weil die bei ihnen als Erreger festgestellten Parasiten ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften nach

zu derselben Gattung gehören. Diese Parasiten, die von *Ross* zuerst als eine besondere Protozoenart erkannt und zu Ehren der Entdecker *Leishman* und *Donovan* als Leishmania Donovani bezeichnet wurden, bilden in künstlichen Kulturen Flagellaten-(Leptomonas-)Formen, durch die sie den Trypanosomen im System nahestehen. Auch die klinischen Erscheinungen der Kala-azar und Kinder-Leishmaniosis sind denen der chronischen Trypanosomenkrankheiten ähnlich. Wenn auch die Abgrenzung der vorwiegend in den Mittelmeerländern beobachteten Kinder-Leishmaniosis von der Kala-azar-Krankheit auf Grund neuerer Arbeiten wieder zweifelhaft geworden ist, soll diese Trennung hier doch vorläufig beibehalten werden. Die Orientbeule ist im Gegensatz zu den beiden eben genannten Krankheiten eine lokale Leishmaniose der Haut.

1. Kala-azar.

Krankheitsbild.

Die als **Kala-azar** (= schwarze Krankheit) oder **tropische, fieberhafte Splenomegalie** bezeichnete Krankheit kommt in tropischen und subtropischen Gegenden, vor allem in China, Südasien, Afrika (Sudan, Tunis, Madagaskar) und auch im südlichen Europa (Griechenland, Italien) vor. Sie beginnt nach 3- bis 6wöchiger Inkubation mit unregelmäßigem Fieber und Schwäche. Es stellen sich sehr bald Anämie und Ödeme ein, die Kranken bekommen Darmkatarrhe mit schwächenden Durchfällen und magern stark ab; Leber und Milz sind dabei vergrößert. Häufig tritt während dieses ersten akuten Anfalles der Tod durch Thrombosierung von Gehirngefäßen ein, bei manchen Patienten aber geht das akute Stadium in ein chronisches über. Die Vergrößerung der Milz pflegt bei chronisch Kranken sehr bedeutend zu sein. Der Hämoglobingehalt des Blutes ist stark verringert, ebenso die Leukozytenzahl. Auch die nicht fieberhaften, mit Schwellung von Milz und Leber einhergehenden Kachexien, die man in den genannten Ländern vielfach antrifft, gehören ätiologisch zur Kala-azar-Krankheit, weil bei ihnen die gleichen Parasiten wie bei der fieberhaften Splenomegalie gefunden werden. Die Erkrankung kann auch ausheilen. Meist verläuft sie allerdings nach 6—20 Monaten oder längerer Zeit tödlich.

Pathologisch-anatomische Veränderungen finden sich, wenn wir von Petechien und Pigmentierungen der Haut absehen, vor allen Dingen an den Unterleibsorganen. Leber und Milz sind stark vergrößert, blutreich und von ziemlich harter Konsistenz. Der Darm, namentlich der Dickdarm, ist gleichfalls hyperämisch und weist häufig in seinem ganzen Verlaufe mehr oder minder ausgebreitete Geschwüre auf. An den übrigen inneren Organen ist nicht viel Abnormes nachzuweisen, nur Petechien fehlen auch hier selten.

Leishmania Donovani.

Die **Ätiologie** der Krankheit war dunkel, bis *Leishman* und *Donovan* bei den Leichen der an Kala-azar Verstorbenen am häufigsten in Milz, Leber und Knochenmark, gelegentlich aber auch in Lungen, Drüsen und Schleimhautgeschwüren des Dünn- und Dickdarmes, meist in Zellen eingeschlossen oder im zirkulierenden Blute im Innern von Leukozyten, sehr selten frei liegend kleine unbewegliche und stark lichtbrechende rundliche Gebilde fanden, die einen Durchmesser von ungefähr 2—3 μ haben (Taf. 85, *Fig. 1 u. 3*). Bei Benutzung der *Romanowsky*schen Färbemethode läßt sich an diesen Parasiten ein

Chromatinkern und Plasma unterscheiden. Das Chromatin ist in Form eines Hauptkernes und eines Nebenkernes angeordnet.

Die ersten Kulturen erzielte *Rogers,* der auf diese Weise den Nachweis erbrachte, daß die Kala-azar-Parasiten Protozoen sind und den Trypanosomen sehr nahestehen. Als er durch Punktion mit einer Spritze, die 10proz. Natrium citricum-Lösung enthielt, Milzsaft eines Kala-azar-Kranken entnahm und in Röhrchen bei 22° C aufbewahrte, sah er nach einigen Tagen in dem Zitratblut Flagellaten entstehen. Seine Befunde wurden durch *Christophers* bestätigt und mit den Flagellatenformen echter Trypanosomen in künstlichen, nach *Novys* Vor-

Fig. 150.



Kala-azar-Parasit.

a Junger Flagellat aus Kultur. — *b* Junge Kultur. Beginn der Chromidial- und Geißelbildung. — *c* Kulturflagellat in Teilung. — *d* Breite Flagellatenformen aus 4tägiger Kultur. — *e* Rosette schlanker Flagellaten aus 5tägiger Kultur. (Nach *Mayer*.)

schriften auf Blutagar angelegten Kulturen verglichen. Die Parasiten vermehren sich, wenn auch langsam und spärlich, auf dem *Novy-Mc Neal*schen, von *Nicolle* modifizierten Kaninchenblutagar.

Nicolle gab folgende Vorschrift für den Nährboden an: Aq. dest. 900 *g*, Agar-Agar 14·0, Kochsalz 6·0. Der Agar wird mit defibriniertem Kaninchenblut im Verhältnis 2 : 1 versetzt. Auch Hundeblut ist brauchbar.

Wie bei den Trypanosomen muß man allerdings zahlreiche Röhrchen mit dem Material beschicken, da nur in einem kleinen Prozentsatz von ihnen die Kulturen angehen. Auch die Fortzüchtung der Kulturen ist sehr schwierig und unsicher. Die aus Kala-azar-Parasiten hervorgehenden Flagellaten (Fig. 150, *a* und *b*) haben keine Flimmermembran, wohl aber eine freie Geißel, die von einem Blepharoplasten entspringt. Dieser liegt vor dem Hauptkern in der Richtung nach der Geißel zu, die sich am Vorderende befindet

(Taf. 85, *Fig. 2*). In den Kulturen findet man sowohl ovale wie schlanke geißeltragende Formen (Fig. 150, *d* und *e*). Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung (Fig. 150, *c*). In den entstehenden Rosetten liegen die Geißeln im Zentrum. Weitere Forschungen müssen zeigen, ob die aus Kala-azar-Kranken gezüchteten Trypanosomen Leptomonasformen entsprechen.

Übertragung.

Die Art der Übertragung der Kala-azar-Krankheit ist noch dunkel. Wir wissen bisher nicht, ob die Parasiten direkt vom Kranken auf Gesunde übertragen werden oder durch einen Zwischenwirt. Vielleicht sind Flöhe die Überträger. Andere Forscher halten Wanzen für die Zwischenwirte. *Patton* und *Donovan* haben im Darm von Wanzen (Cimex rotundatus), die in der Wohnung Kala-azar-Kranker gesammelt waren, Flagellaten gefunden, die sich von den eben beschriebenen Crithidienformen (d. s. trypanosomenähnliche Flagellaten, bei denen sich aber der Blepharoplast vor oder neben, nicht hinter dem Kern befindet) in den Kulturen der Kala-azar-Parasiten nicht unterscheiden lassen. Beweisende Versuche über die epidemiologische Bedeutung der Wanzen fehlen aber noch. Die Übertragungsmöglichkeit der echten, namentlich in Indien vorkommenden Kala-azar auf Tiere, vor allem auf Hunde, ist noch strittig. Neuerdings ist *Row* angeblich die Infektion von Affen durch Einspritzung von Organsaft geglückt. Bei kleineren Laboratoriumstieren (Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Kaninchen) gelang bisher nur eine Abortivinfektion (*Laveran* und *Pettit*, *Yakimoff* und *Kohl-Yakimoff*, *Volpino*).

Diagnose.

Die Diagnose der Krankheit bei klinisch verdächtigen Erkrankungen wird durch die mikroskopische Untersuchung des Milzsaftes erbracht. In den nach *Giemsa* gefärbten Präparaten finden sich die charakteristischen Formen der Parasiten.

Mittel, durch die sich die Krankheit mit Sicherheit heilen oder verhüten ließe, sind noch nicht bekannt. Am besten haben sich therapeutisch bisher die Arsenpräparate bewährt.

2. Leishmaniosis infantum.

Von der eben beschriebenen Krankheit wird bis auf weiteres die Leishmaniosis infantum abgegrenzt, die in Süditalien und anderen Mittelmeerländern hauptsächlich bei Kindern vorkommt, die unter ärmlichen und unhygienischen Verhältnissen leben. Die bei dieser Infektion festgestellten Parasiten sind in Gewebsausstrichen den Kala-azar-Parasiten gleich, unterscheiden sich von ihnen aber durch ihr kulturelles Verhalten und die Tierpathogenität.

Leishmania infantum.

Im Gegensatz zu den Kala-azar-Parasiten lassen sich die Erreger der Leishmaniosis infantum leicht und üppig auf dem *Novy*schen Agar (Modifikation nach *Nicolle*, s. o.) zur Vermehrung bringen und in beliebiger Zahl von Generationen bei 22° C weiterzüchten. Mit den Kulturen haben verschiedene Forscher, so z. B. *Novy*, erfolgreich Hunde infiziert.

Bei Hunden entwickelt sich nach der Verimpfung von Organstückchen der an der Krankheit verstorbenen Kinder eine chronische Infektion, die ausheilt oder nach einer ungefähr 1 Jahr dauernden und

mit Kachexie endenden Erkrankung zum Tode führt. Die Infektion läßt sich mit parasitenhaltigem Milzsaft oder Organteilen der Hunde in Reihenversuchen weiter übertragen, am besten durch Einspritzung in die Leber. Auch Affen sind für das Virus empfänglich: sie erkranken chronisch, haben Fieber und starke Schwellung der Milz. Die Parasiten finden sich im Milzsaft in reichlicher Menge. Andere Versuchstiere zu infizieren, ist bisher nicht gelungen.

Übertragung. Leishmaniosis kommt, wie *Nicolle* und seine Mitarbeiter in Tunis fanden, auch spontan bei Hunden vor. Weitere Untersuchungen haben an zahlreichen Orten der Mittelmeerländer diese Befunde vollauf bestätigt und zugleich zur Vermutung geführt, daß diese Leishmaniosis der Hunde mit der an den gleichen Orten beobachteten Kinder-Leishmaniose in ursächlichem Zusammenhang steht. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht besonders die Übertragbarkeit der Parasiten durch blutsaugende Insekten.

Es lag nahe, an die bei Hunden so verbreiteten Flöhe als Zwischenwirte der Parasiten zu denken, zumal bekanntlich der Hundefloh. Pulex serraticeps, auch am Menschen Blut saugt, wie umgekehrt der Menschenfloh, Pulex irritans, auf Hunde übergeht, wenn er kein Menschenblut findet. Die daraufhin von *Basile* und *Visentini* angestellten Versuche sind, wie *M. Mayer* richtig betont, noch nicht absolut beweisend, haben aber gezeigt, daß sowohl der Hundefloh wie der Menschenfloh auf gesunde Hunde die Kinder-Leishmaniosis übertragen kann. Dazu müssen Reihenversuche mit gezüchteten Flöhen angestellt werden, die man einerseits an Hunden mit spontaner Leishmaniosis und andrerseits an künstlich infizierten Hunden saugen läßt und dann gesunden Hunden in einer von Leishmaniosis freien Gegend ansetzt.

Nach den Versuchen von *M. Mayer* u. a. scheint eine Heilung oder Besserung der Krankheit mit Tartarus stibiatus möglich zu sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der Frage der Pathogenese der Kala-azar wie der Kinder-Leishmaniosis noch manches zu klären ist, und daß es auch noch nicht ganz sicher entschieden ist, ob die hauptsächlich im Mittelmeergebiet vorkommende Kinder-Leishmaniosis durch Parasiten hervorgerufen wird, die biologisch von den Kala-azar-Erregern völlig verschieden sind.

3. Orientbeule.

Krankheitsbild. Die auch als **Leishmaniosis furunculosa** oder **tropica** bezeichnete Orientbeule ist eine lokale Erkrankung der Haut. Sie kommt endemisch in bestimmten tropischen und subtropischen Landstrichen aller Erdteile vor und wird von deren Einwohnern mit den verschiedensten Vulgärnamen benannt (Aleppobeule, Nilbeule, Saharageschwür, Dattelbeule, Delhi-Sor usw.).

Nach sehr schwankender Inkubation (2—10 Wochen) entwickelt sich fast ausschließlich an den durch Kleidung nicht bedeckten Körperstellen ein roter Fleck — wie nach einem Moskitostich —, auf dem ein sich langsam vergrößerndes papelähnliches Knötchen entsteht oder deren mehrere. Jedes Knötchen vergrößert sich im Laufe einiger Monate bis zu Nußgröße, wobei die umgebenden Hautpartien entzündlich ge-

rötet werden. Wenn keine Rückbildung des Knotens durch Resorption eintritt, entstehen aus dem Infiltrat durch degenerative Prozesse unter Zerstörung der Epidermis eine oder mehrere Ulzerationen, die mit einem Schorf bedeckt sind. Bald entwickeln sich Granulationen, und unter Schrumpfung heilen die Geschwüre aus. Es entsteht eine „je nach Form der Ulzeration rundliche oder ovale, zuweilen auch unregelmäßige, haarlose, meist bräunlich pigmentierte oder fleckige Narbe von Einpfennig- bis Fünfmarkstückgröße" *(Reinhardt)*. So können namentlich im Gesicht, wenn Geschwüre in größerer Anzahl vorhanden waren, starke Defekte entstehen. Nach *Reinhardt* gibt es Formen der Orientbeule, bei denen die Knoten einen bedeutenden Umfang annehmen und z. B. eine ganze Gesichtshälfte bedecken können. Auch warzenähnliche, nicht ulzerierende Infiltrate von tumorähnlichem Charakter kommen einzeln und multipel vor. Verdickung der Lymphstränge und Vergrößerung der Lymphdrüsen wird häufig beobachtet, namentlich bei den Erkrankungen, die länger als ein Jahr dauern. Allgemeinerscheinungen (Frösteln, Kopfschmerzen usw.) fehlen meist, werden aber gelegentlich zu Beginn der Infektion festgestellt. Sobald Geschwüre auftreten, kann Mischinfektion mit Bakterien das Bild verändern. Als kürzeste Zeitdauer der Erkrankung wird ein halbes Jahr angegeben.

Leishmania tropica.

Der **Erreger der Orientbeule** wurde zuerst von *Cunningham* gesehen, aber erst von *Wright* richtig gedeutet und beschrieben. Er gleicht in Ausstrichpräparaten ganz der *Leishmania Donovani* und ist wie diese fast nur in Zellen (einkernigen und mehrkernigen Leukozyten) eingeschlossen zu finden. *Novy* züchtete den Parasiten zuerst. Die Kulturformen unterscheiden sich von denen der Leishmania infantum nur dadurch, daß die Geißel länger und gewundener ist und sich früher teilt. Die Fortzüchtung ist *Ross* in 35 Generationen gelungen; es bestehen in der Kultivierbarkeit aber Unterschiede zwischen den in verschiedenen Ländern vorkommenden Parasiten. *Nicolle* und seine Mitarbeiter haben Affen und Hunde erfolgreich mit Geschwürssekret, in dem die Parasiten vorhanden waren, geimpft. Die nach 2- bis 3wöchiger Inkubation entstehenden Knoten, in denen zahlreiche Leishmanien intrazellulär gefunden werden, bilden sich nach einigen Wochen zurück. Es gelang nicht nur, die Beule von Affe zu Affe und von Hund zu Hund weiterzuimpfen, sondern auch mit Affenvirus beim Menschen Orientbeule zu erzeugen. *Nicolle* hat auch mit Kulturen dieser Leishmania Menschen und die genannten Tierarten infiziert.

Übertragung.

Schon vor Entdeckung der Parasiten hatte die Entwicklung der Beulen an den unbedeckten Körperstellen es wahrscheinlich gemacht, daß die **Übertragung** des Infektionsstoffes in die Haut durch stechende Insekten erfolge. Da eine Entwicklung der Parasiten bisher in keinem Insekt sicher nachgewiesen ist, muß man annehmen, daß der Erreger von den Geschwüren auf oder in die Haut des Gesunden durch verschiedene Insekten (Moskitos oder Fliegen) mechanisch übertragen wird. Vielleicht ist aber zum Haften der Infektion ein Insektenstich nicht einmal notwendig. Es ist sehr wohl möglich, daß die Krankheit auch durch Einreiben der Parasiten in die Haarbälge entstehen kann *(Unna)*. Experimentell läßt sich die Orientbeule durch Einimpfung

von Geschwürssekret in eine kleine Wunde von Mensch zu Mensch übertragen.

Immunität.

Durch Überstehung der Krankheit wird eine anscheinend lebenslängliche **Immunität** gegen Neuinfektion erworben. Deshalb sieht man in endemischen Gebieten, in denen die Bevölkerung meist schon in der Jugend durchseucht wird, nur die neu Zugewanderten erkranken. Auf Grund dieser Erfahrung ist an manchen Orten eine künstliche Immunisierung der Kinder durch Inokulation des Geschwürssekrets in Gebrauch. Durch die Impfung, bei der man sich den Sitz der Beule auswählen kann, wird die Entstehung entstellender Narben im Gesicht und an den Händen vermieden.

Nicolle konnte bei Affen während der ersten Zeit der Krankheit höhere Empfänglichkeit bei Neuimpfungen feststellen, nach Heilung der Beulen aber eine vollkommene Immunität.

Manson hat auf Grund der Tatsache, daß hauptsächlich Kameltreiber an Orientbeule erkranken, die Hypothese aufgestellt, daß die Kala-azar-Parasiten unter natürlichen Verhältnissen auch auf Kamele übertragbar seien, daß sie im Körper der Kamele für den Menschen abgeschwächt würden und dann bei letzterem nur eine lokale Erkrankung hervorzurufen imstande wären. Diese rein hypothetische Annahme ist aber noch nicht experimentell bewiesen.

Leishmanienähnliche Gebilde bei anderen Infektionen.

Bei verschiedenen Krankheiten, namentlich tropischen Hautaffektionen, sind leishmanienähnliche Gebilde gefunden, deren Natur noch nicht genügend geklärt ist. So wurden bei den in den Tropen vorkommenden Genitalgeschwüren, die weder Spirochäten noch *Ducrey*sche Bazillen enthalten und von den englischen Ärzten als „Ulcerating granuloma of the pudenda“ bezeichnet sind, von *Donovan* 1905 und anscheinend unabhängig von diesem von *Carter* Parasiten nachgewiesen, die den Erregern der Orientbeule ähnlich und meist intrazellulär gelagert sind. Es bedarf noch weiterer Studien, um die Stellung dieser Parasiten im System genau bestimmen zu können. Einige Forscher halten die erwähnten Gebilde für Hefen. Es ist also eine Einigkeit über ihre Protozoennatur noch nicht erzielt.

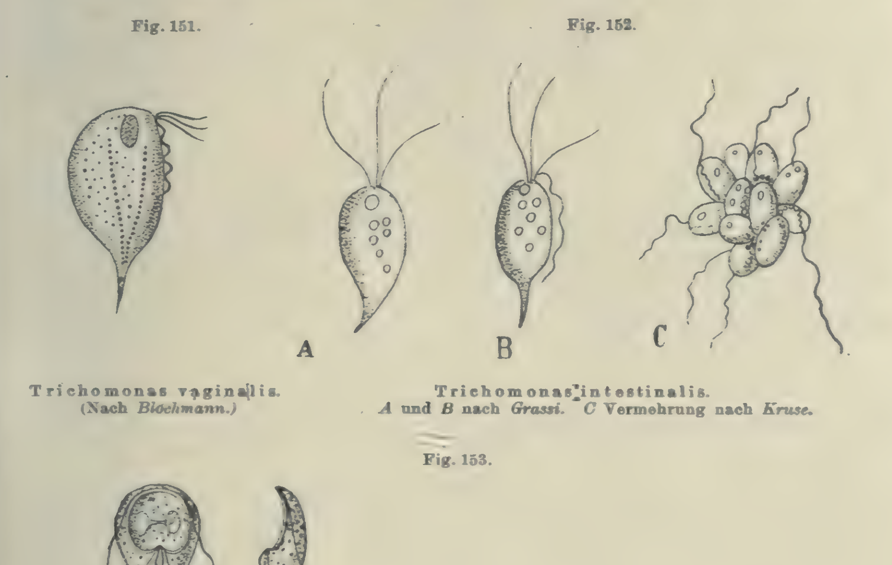
Anhang: Parasitische Flagellaten der Körperhöhlen.

Auf den Schleimhäuten, die mit der Außenwelt in Verbindung stehen, trifft man beim Menschen, zum Teil regelmäßig, Trichomonas vaginalis, Trichomonas intestinalis und Lamblia intestinalis an, die zu den Polymastiginen gehören.

1. Trichomonas vaginalis (Fig. 151) wurde im Jahre 1835 von *Donné* entdeckt. Der 0·02 *mm* lange Flagellat hat 3—4 Geißeln am Vorderende und eine dünne undulierende Membran, einen bläschenförmigen Kern und eine feingekörnte Leibessubstanz, abgegrenzt von einer Kutikula. Der Parasit vermehrt sich durch Teilung. Er lebt vor allem in dem infolge katarrhalischer Affektion der Schleimhaut sauer reagierenden Vaginalschleim von Frauen jeden Alters und ist bei diesen auch während der Schwangerschaft und Menstruation nachweisbar, solange die Reaktion des Sekretes in der Scheide sauer bleibt. Gelegentlich wird der Parasit in die Blase verschleppt und hält sich in ihr, wenn er eine saure Reaktion der Schleimhaut antrifft. Auf weibliche Tiere läßt sich Trichomonas nicht übertragen;

2. Trichomonas intestinalis (Fig. 152) wurde von *Marchand* und *Leuckart* beschrieben. Er ist etwa 0·012 *mm* lang und besitzt 3 Geißeln und eine undulierende Membran. Die Parasiten kommen bei Darmkranken im alkalischen Inhalt des Dünndarms vor und werden gelegentlich, namentlich nach Anwendung von Abführmitteln, in den Fäzes gefunden. In Magen sind sie bei Carcinoma ventriculi häufig nachweisbar, für dessen Erkennung sie eine gewisse, die Diagnose stützende Bedeutung haben sollen. Bei Anazidität aus anderer Ursache sind sie aber mitunter im Magen ebenfalls anzutreffen. Diese Trichomonasart pflanzt sich durch Enzystierung und multiple Teilung fort.

Fig. 151. Fig. 152.



Trichomonas vaginalis. (Nach *Blochmann.*)

Trichomonas intestinalis. *A* und *B* nach *Grassi.* *C* Vermehrung nach *Kruse.*

Fig. 153.

A B C D

Lamblia intestinalis. *A* von der Bauchseite. *B* von links gesehen. *C* an Epithelzellen angesaugt. *D* ebenso bei stärkerer Vergrößerung. (Nach *Grassi* und *Schewiakoff.*)

Diesem Parasiten sehr ähnlich, von ihm aber durch den Bau des Geißelapparates verschieden ist Tetramitus Mesnili. Er wurde von *Wenyon* auf den Bahama-Inseln im Darm der Eingeborenen festgestellt.

3. Lamblia intestinalis (Fig. 153) wurde zuerst von *Lambl* gesehen. Der etwa 0·01 *mm* lange Parasit besitzt 4 Paare von Geißeln, die an einem Apparat von Basalkörnern und Strängen befestigt sind. Der Kern ist hantelförmig. Am Vorderende befindet sich ein Haftorgan. Nach der Kopulation zweier Individuen entstehen Zysten.

Die Lamblia kommt beim Menschen und verschiedenen Tieren im Dünndarm vor, während im Dickdarm und in den Fäzes nur die Zysten nachweisbar sind. Auch im Magen kann sie sich bei anaziden Zuständen ansiedeln. Eine pathogene Bedeutung scheint dem Parasiten, der sich an die Epithelzellen ansaugt, nicht zuzukommen.

Zu den an Größe hinter den Polymastiginen zurückstehenden Protomonadinen gehören außer den ausführlich besprochenen Trypanosomen die Flagellaten von der Gattung Cercomonas und Bodo.

1. Cercomonas hominis. Die etwa 0·01 *mm* langen birnförmigen Parasiten haben eine Geißel, mit der sie sich lebhaft bewegen. Sie werden in sehr seltenen Fällen im Darm und den Dejekten des Menschen gefunden.

2. Monas. Den vorigen ähnlich, myrtenblattförmig, mit langer dicker Geißel.

3. Bodo urinarius ist eine in zersetztem Urin vielfach beobachtete Flagellatenart und hat keine pathogene Bedeutung.

Die in Ceylon von *Castellani* und *Chalmon* gefundene Prowazekia asiatica gehört nicht zu den Protomonadinen, sondern zu den Binukleaten. Sie besitzt neben dem Hauptkern einen Blepharoplast, von dem zwei Geißeln ausgehen. Kulturen gelingen in flüssigen wie festen Nährböden.

Literatur.

M. Mayer, Trypanosomen als Krankheitserreger. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

Laveran et *Mesnil,* Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris, Masson & Comp., 1904. — Identification des trypanosomes pathogènes. Essais de sérodiagnostic. Comptes rendus des sciences, T. 123, 1906.

Sauerbeck, Beitrag zur pathologischen Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 52, 1905.

Gray and *Tulloch,* The multiplication of Trypanosoma gambiense in the alimentary canal of glossina palpalis. Report of the sleeping sickness commission of the Royal Society. London 1905.

Kleine und *Möllers,* Ein für Trypan. Brucei spezifisches Serum und seine Einwirkung auf Trypan. gambiense. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 52, 1905.

Ehrlich und *Shiga,* Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berliner klin. Wochenschr., 1904.

Wendelstadt, Über die Wirkung von Malachitgrün und anderen verschiedenartigen Stoffen auf Ngana-Trypanosomen bei weißen Ratten. Deutsche med. Wochenschr., 1904. — Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses 1905.

Castellani, British medical Journal, 1903. — Journal of Tropical medicine, 1903.

Dutton and *Todd,* First Report of the Trypanosomiasis expedition to Senegambia 1902. Liverpool 1903.

Bettencourt, Kopke, Rezende und *Mendes,* La Maladie du sommeil. Lissabon 1903.

Bruce, Nabarro, später auch *Greig,* Reports of the sleeping sickness commission 1—4. London 1906.

Ayres Kopke, Trypanosomiase humaine, Rapport XV. Congrès international de Médecine. Lisbonne 1906.

Broden et *Rodhain,* La traitement de la Tryp. humaine. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 10, 1906.

R. Koch und *M. Beck,* Bericht über die Arbeiten der vom Deutschen Reich ausgesandten Schlafkrankheitsexpedition. Berlin, Springer, 1909.

Tsuzuki, Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 68, 1911.

Kolle, Hartoch, Rothermundt und *Schürmann,* Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 57, 1913, Beiheft. — Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 20, 1913.

Chagas, Neue Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 13, 1909. — Veröffentl. des Instituts *Oswaldo Cruz,* 1909, 1911.

Mayer und *da Rocha-Lima,* Zur Entwicklung von Schizotrypanum Cruzi usw. Beiheft 4 zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 16, 1911.

Kleine, Über die Ergebnisse der Deutschen Schlafkrankheitsforschung. Deutsche med. Wochenschr., 1919.

Carter, Brit. med. Journal., 1909.

Donovan, Human Piroplasmosis. Lancet 1904 und 1909.

Hartmann und *Schilling,* Die pathogenen Protozoen. Berlin, J. Springer, 1917.

James, On Kala-azar and malarial cachexia. Lancet 1905.

Laveran et *Mesnil,* Compt. rendus de l'acad. des sciences, 1903; Compt. rendus de la Soc. de Biol., 1909.

Leishman, On the Leishman-Donovan Body. Brit. med. Journal, 1904. — Kala-azar. Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von *Mense.* 1. Aufl., Bd. 3, 1906.

Manson, Journ. of Tropical Medicine and Hygiene, 1907, 1908 und 1909.
Manson and *Low*, The Leishman-Donovan Body and Tropical splenomegaly. British medical Journal, 1904.
Marchand, Münch. med. Wochenschr., 1904 und Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankheiten, Bd. 47, 1904.
Marchand und *Ledingham*, Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 35, 1904. — Lancet 1904. — Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 47, 1904.
M. Mayer, Leishmanien. Handbuch der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
Nicolle, Le Kala-azar infantile. Ann. de l'Inst. Past., 1908, 1909, 1911.
Novy, Journal of the Amer. med. Assoc., 1908.
Reinhardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 62, 1908.
Rogers, Lancet, 1904 und 1905. — Proceed. of the Royal Soc., Ser. B., Nr. 517.
Strong, A study of some tropical ulcerations of the skin with particular reference to their etiology. Philippine Journal of Science, 1906.
Wright, Protozoa in a case of tropical ulcer. Journ. cutan. and venereal diseases, 1904.
Winterbottom, An account of african natives of Sierra Leone. London, Wittingham 1903.
Castellani, On the discovery of a species of trypanosoma in the cerebrospinal fluid of cases of sleeping sickness. Proc. Roy. Society, Bd. 81, 1909.
Robertson, Notes on the polymorphism of Tryp. gambiense in the blood and its relation to the exogenous cycle in Glossina palpalis. Proceedings Royal Society. Series B., Bd. 85, 1912.
Thomson & *Sinton*, The morphology of Trypanosoma gambiense and Tryp. rhodesiense in cultures etc. Annals of Tropical Medicine and Parasitology. Bd. 6.
Dutton, Trypanosoma occurring in the blood of man. Thompson Yates Laboratories. Bd. 4, 1902 u. Brit. Med. Journ., 1902.
Bruce, Hamerton, Bateman & *Mackie*, Experiments to ascertain if cattle may act as a reservoir of the virus of sleeping sickness (Tryp. gambiense). Proc. Royal Society, Bd. 82, 1910.
Hamerton & *Bateman*, Experiments to ascertain if antelope may act as a reservoir of the virus of sleeping sickness (Tryp. gambiense). Proc. Roy. Soc., 1911.
Koch R., Über die Unterscheidung der Trypanosomenarten. Sitzungsber. der Kgl. Preuß. Akad. der Wissenschaften, 1905.
Koch, *Beck* u. *Kleine*, Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Schlafkrankheit im Jahre 1906/07 nach Ostafrika entsandten Kommission. Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt, Bd. 31, 1909.
Kleine, Über die Ergebnisse der deutschen Schlafkrankheitsforschung. Deutsche Med. Wochenschr. 1919.
Bruce, *Hamerton*, *Bateman* & *Mackie*, Experiments to ascertain if Trypanosoma gambiense during its development within Gl. palpalis is infective. Proc. Roy. Soc., 1911.
Kleine u. *Taute*, Ergänzungen zu unseren Trypanosomenstudien. Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt, Bd. 31.
Stuhlmann, Beiträge zur Kenntnis der Tsetsefliege. Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt, Bd. 26, 1907.
Bruce, Hamerton, Bateman & *Mackie*, The development of Trypanosoma gambiense in Glossina palpalis. Proc. Roy. Soc., Bd. 81, 1909. Weitere Arbeiten in Bd. 83 u. 84.
Bruce u. Mitarbeiter. Arbeiten über Tryp. rhodesiense unter verschiedenen Titeln in: Proc. Roy. Soc., Bd. 85—88, 1912—1914.
Nicolle et *Mesnil*, Traitement des trypanosomiases par les couleurs de Benzidine. Ann. Inst. Pasteur, Bd. 20, 1906.
Kolle, Hartoch, *Rothermundt* u. *Schürmann*, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und exper. Ther., Bd. 19, 1913.
Kolle, Hartoch u. *Schürmann*, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. Ebenda Bd. 20, 1914. — Deutsche med. Wochenschr., 1914.
Martin & *Darré*, Résultats éloignés du traitement dans la trypanosomiase humaine. Bull. Soc. Pathol. Exot., 1910.
van den Branden, Note préliminaire sur quelques essais de traitement de la trypanose humaine par Salvarsankupfer. Arch. f. Sch. u. Trop.-Hyg., Bd. 17. 1913 und Bd. 18, 1914.

v. d. Hellen, Über den Zeitpunkt des Auftretens von Rückfällen der menschlichen Trypanosomiasis nach ihrer Behandlung mit Arsenophenylglyzin. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 17, 1913.

Zupitza, Heilversuche mit Salvarsan und Neosalvarsan bei Schlafkranken in Togo. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 24, 1920.

Broden et *Rodhain*, L'Arsénophenylglycine et son succédané dans les trypanoses humaines et animales. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 1920. — L'Atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine. Ebenda, 1921.

Lurz, Heilungsversuche mit Salvarsan bei Schlafkrankheit. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 18, 1914.

Thiroux & *d'Anfreville*, Quelques considérations sur la thérapeutique dans la trypanosomiase humaine. Bull. Soc. Path. Ex., Bd. 2, 1909.

Mouchet & *Dubois*, Essais thérapeutiques dans la trypanosomiase humaine. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 18, Beiheft 3, 1914.

Broden, Rodhain & *Corin*, Le salvarsan et la trypanose humaine. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 16, 1912.

Morgenroth u. *Rosenthal*, Experimentelle Studien bei Trypanosomeninfektionen. 1. Mitt. Über die Wirkung des Kaliumantimonyltartrats auf die Trypanosomeninfektion der Mäuse. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, 1911. — Über die Beeinflussung der Antimonwirkung bei experimenteller Trypanosomeninfektion durch Kaliumhexatantalat. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, 1911.

Stephens & *Fantham*, On the peculiar morphology of a Trypanosome from a case of sleeping sickness and the possibility of its being a new species (Trypanosoma rhodesiense). Proc. Roy. Soc., Bd. 83, 1910.

Laveran, Expériences d'immunité croisée avec Tryp. brucei, Tr. brucei var. Werbitzki et Tr. rhodesiense. Bull. Soc. Path. Ex., Bd. 5, 1912. — Au sujet du Tryp. rhodesiense et du Tryp. brucei. Ebenda, Bd. 6, 1913. — Au sujet d'un Tryp. gambiense qui conservé depuis 12 ans chez des animaux est resté résistant au serum humain. Ebenda, Bd. 8, 1915.

Laveran & *Nattan-Larrier*, Sérodiagnostic des infections à Tryp. gambiense et à Tryp. rhodesiense. Bull. Soc. Path. Ex., Bd. 5, 1912.

Weck, Beobachtungen über Trypanosomen des Menschen und der Tiere am Rovumafluß. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 18, 1914.

Kleine, Zur angeblichen Identität der Tr. brucei und Tr. rhodesiense. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 77, 1914.

Taute, Untersuchungen über die Bedeutung des Großwildes und der Haustiere für die Verbreitung der Schlafkrankheit. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 45.

Taute u. *Huber*, Die Unterscheidung des Tryp. rhodesiense vom Tryp. brucei. Arch. f. Sch.- u. Trop.-Hyg., Bd. 23, 1919.

Kinghorn & *Yorke*, On the transmission of human trypanosomes by Glossina morsitans and the occurrence of human trypanosomes in game. Ann. trop. Medic. a. Parasit., Bd. 6, S. 1, 1912.

---

55. VORLESUNG.[1])

Trypanosomenkrankheiten der Tiere.

Anhang: Befunde apathogener Trypanosomen bei Tieren.

1. Tse-tse-Krankheit.

Geschichtliches.

Die Tse-tse-Krankheit oder Ngana (ngana in der Zulusprache = kraftlos) ist eine in Afrika weit verbreitete Krankheit. *Livingstone* beobachtete sie bereits, als er den Zambesi von Süden nach Norden überschritt, und teilte auch schon die von den Eingeborenen gemachte Beobachtung mit, daß die Krankheit den Tieren durch den Stich der Tse-tse-Fliege eingeimpft wird.

Bruce entdeckte als Erreger dieser Seuche, die in weiten Gebieten von Afrika das Halten von Haustieren unmöglich macht, während seines Aufenthaltes in Natal 1894 ein Trypanosoma, das *Plimmer* und *Bradford* 1899 Trypanosoma Brucei benannt haben.

Krankheitsbild.

Die Ngana kommt spontan bei Pferden, Eseln, Mauleseln, Rindern, Büffeln, Hunden, Katzen, Schweinen, Schafen und Ziegen vor. Der Verlauf der Krankheit ist mehr oder weniger chronisch und zeigt je nach der Art des befallenen Tieres Verschiedenheiten, indem bei den einen diese, bei anderen jene Symptome besonders hervortreten. Die Inkubationszeit beträgt bei künstlichen Infektionsversuchen häufig nur wenige Tage, hängt aber von der Virulenz der verwendeten Trypanosomen ab.

Allen Tierarten gemeinsam ist wohl der Beginn mit Temperatursteigerungen, die im weiteren Verlauf bald einen intermittierenden, bald unregelmäßig remittierenden Charakter annehmen.

Bei Pferden treten dann neben uncharakteristischen Allgemeinsymptomen (Mattigkeit, Trägheit) sehr bald Ödeme am Unterbauch, an den Extremitäten und Genitalien auf. Zuweilen findet sich bei ihnen eine Urtikaria. Rauhes Haarkleid ist regelmäßig vorhanden, Augentränen, Nasenausfluß verhältnismäßig häufig. Im weiteren Verlauf wird der Puls beschleunigt, der Gang schwankend, das Fettpolster schwindet, die Zeichen der Anämie nehmen zu. Der Tod kann unter fortschreitendem Verfall der Körperkräfte eintreten, gelegentlich auch plötzlich unter Krämpfen oder plötzlichen Lähmungserscheinungen. Die Krankheitsdauer kann Wochen oder Monate betragen.

---

[1]) Für die Umarbeitung dieser Vorlesung sind wir Herrn Medizinalrat Dr. *Kudicke* zu Dank verpflichtet.

Ganz ähnlich sind die Erscheinungen bei Eseln und Maultieren bzw. Mauleseln. Maultiere und manche Eselrassen (Massaiesel Ostafrikas) pflegen gegenüber der Infektion widerstandsfähiger zu sein als ihre edleren Verwandten.

Beim Rind — wenigstens beim afrikanischen Buckelrind — ist der Verlauf ausgesprochen chronisch, das Fieber unregelmäßig remittierend. Ödeme fehlen so gut wie stets. Im übrigen sind die Krankheitszeichen denen der Equiden ähnlich. Abmagerung und Anämie stehen im Vordergrunde.

Schafe und Ziegen sind ausgesprochen resistent. In manchen Tse-tse-Gegenden sind sie die einzigen Haustiere, die sich längere Zeit am Leben erhalten lassen. Spontane Heilungen, die bei Equiden und Rindern zu den Ausnahmen gehören, scheinen bei ihnen häufiger vorzukommen. Kranke Tiere zeigen Abmagerung, Mattigkeit, gelegentlich Ödeme, Ausfluß aus Nase und Augen.

Von Schweinen zeigen eingeführte Rassen einen akuten, gewöhnlich tödlich endenden Krankheitsverlauf. Eingeborene Rassen pflegen resistenter zu sein.

Alle Wildarten (Antilopen, Büffel, Wildschweine, Zebras) sind gegenüber einer Tse-tse-Infektion ungewöhnlich widerstandsfähig, obgleich sie sehr häufig, wenn auch sehr spärlich Trypanosomen im Blute beherbergen (*Bruce, Dutton* und *Todd, Montgomery* und *Kinghorn*, *Bruce* und Mitarbeiter, *Kleine* und *Fischer, Fraser* und *Duke* u. a.). Auffallend ist, daß domestizierte Zebras einer künstlichen Infektion erlagen *(Grothusen, Martini)*.

Von kleineren Tieren sind Hunde ganz besonders empfänglich. Meist führt die Infektion bei ihnen in wenigen Wochen zum Tode, bei großer Virulenz der Trypanosomen unter Umständen schon nach 6—14 Tagen. Fieber, Mattigkeit, Abmagerung, Anämie sind die zunächst ins Auge fallenden Symptome. Sehr häufig findet man Konjunktivitis, Keratitis und Entzündungen des inneren Auges, die zu völliger Erblindung führen können. Paresen der Hinterhand sind nicht selten. Katzen erkranken in ähnlicher Weise akut.

Bei den meisten Affen führt die künstliche Infektion zu einer innerhalb 2—4 Wochen tödlich endenden Septikämie. Eine Ausnahme machen allein die Hundsaffen (Paviane), die sich bisher als völlig refraktär erwiesen haben. Ihr Serum ist imstande, Tse-tse-Trypanosomen abzutöten.

Kaninchen und Meerschweinchen erkranken chronisch. Bei ersteren sind lokalisierte Hautschwellungen mit Haarausfall und Ulzerationen der Haut häufig beobachtet.

Ratten und Mäuse zeigen bei künstlicher Infektion das Bild einer chronischen oder akuten Septikämie. Die Krankheitsdauer hängt auch hier von der Virulenz ab. Durch Fortzüchtung in der gleichen Tierart läßt sie sich für diese so hoch treiben, daß der Tod unter ungeheuerer Vermehrung der Parasiten in wenigen Tagen eintritt.

Die Ngana-Trypanosomen sind außerdem auf zahlreiche andere Tierarten übertragen worden. In Gänsen und Hühnern können sie lange am Leben bleiben (*Schilling, Goebel* u. a.). Auch auf Kaltblüter lassen sie sich mit Erfolg übertragen *(Wendelstadt* und *Fellmer)*; eine nennenswerte Vermehrung scheint allerdings in diesen Tieren nicht

einzutreten, denn nur durch Rückimpfung auf empfängliche Säugetiere läßt sich ihr Vorhandensein eine Zeitlang erweisen.

Der pathologisch-anatomische Befund ist nicht sonderlich charakteristisch. Eine meist erhebliche Milzschwellung ist stets vorhanden. Häufig findet sich eine allgemeine oder lokalisierte Lymphadenitis. Bei chronisch kranken Tieren ist die Perikardial- und Peritonealflüssigkeit vermehrt, ebenso der Liquor cerebrospinalis. *Mönckeberg* und *Simons* fanden bei neueren Untersuchungen erhebliche Schädigungen des Blutes und der blutbildenden Organe, Umwandlung der lymphatischen Elemente in Plasmazellen, Stauungen in den Lymphknoten, sowie parenchymatöse Veränderungen in Nieren und Degenerationen im Zentralnervensystem. Die letzteren sind zuerst von *Spielmeyer* als „Trypanosomentabes“ bei chronisch kranken Hunden beschrieben worden.

Trypanosoma Brucei.

Das **Trypanosoma Brucei** tritt im Blut der befallenen Tiere mit dem ersten Fieberanfall auf und zeigt bei vielen ausgesprochene Vermehrungsperioden, die durch nahezu parasiten- und gewöhnlich auch fieberfreie Intervalle getrennt sind. Bei allen stark empfänglichen Tieren ist es in den Vermehrungsperioden in großen Mengen nachweisbar, doch richtet sich das nach der Virulenz und ändert sich auch häufig im späteren Verlauf, wo die Zahl der Parasiten trotz schwerer Krankheitserscheinungen auffallend gering sein kann. Bei resistenteren Tieren trifft man die Trypanosomen meist nur spärlich.

In erster Linie ist das Trypanosoma ein Blutparasit, doch kann es von dort auch in die Gewebe (Lymphdrüsen, Zentralnervensystem u. a.) übertreten *(Wolbach* und *Binger)*. Nach *Schuberg* und *Böing* vermehrt es sich unmittelbar nach dem Eindringen zunächst in der Haut, in den Lymphspalten und Sinus der Lymphdrüsen, bevor es in die Blutbahn gelangt. Nicht selten ist es bei chronischkranken Tieren in den serösen Flüssigkeiten zu finden, besonders im Liquor cerebrospinalis *(E. Martini* u. a.). Im Blut scheint es nach dem Tode schnell abzusterben, während es in den inneren Organen (Lunge nach *R. Koch,* Knochenmark nach *Cl. Schilling* u. a., Leber nach *Simons*) sich länger lebensfähig erhält.

Das Tse-tse-Trypanosoma ist bei spontan infizierten Tieren Afrikas polymorph, hat aber bei Fortzüchtung in kleinen Versuchstieren (Mäusen, Ratten usw.) die Neigung, diese unter natürlichen Bedingungen stets nachweisbare Eigenschaft (*Bruce* und Mitarbeiter, *Kleine* u. a.) zu verlieren. Soweit bekannt, sind alle Stämme, die seit Jahren in europäischen Laboratorien in kleinen Versuchstieren fortgezüchtet sind, monomorph, obgleich sie von dem ursprünglich vielgestaltigen Nganastamm *Bruce*s abstammen. Diese morphologische Umwandlung ist neuerdings auch mehrfach direkt verfolgt worden (*Bruce* und Mitarbeiter, *Braun* und *Teichmann, Oehler* u. a.).

Wie das Trypanosoma gambiense zeigt der Nganaparasit im gehärteten und gefärbten Ausstrichpräparat schlanke Formen mit langem freien Geißelende und plumpe mit kurzem oder nahezu fehlendem freien Geißelstück. Wie beim Trypanosoma rhodesiense finden sich in empfänglichen Versuchstieren (Affen, Hunden, Nagern) unter den kurzgeißligen Formen auch solche, deren Kern in das Hinterende, seltener in das Vorderende verlagert ist. Lang- und kurzgeißlige Formen sind durch Übergänge verbunden.

Die Auffassung, daß die beiden Formextreme geschlechtlich differenzierte Individuen seien, ist bisher nicht bewiesen, wie es auch noch bei keinem Trypanosoma gelungen ist, die Vereinigung solcher angenommener Geschlechtsformen einwandsfrei zu beobachten. Die schlanken Formen, die nach obiger Auffassung die männlichen sind, finden sich hauptsächlich zu Beginn der Vermehrungsperioden, die plumpen, kurzgeißligen meist gegen Ende derselben oder in den Intervallen; doch sind diese Beziehungen nicht ganz konstant *(Oehler)*.

Die Größe der Tse-tse-Parasiten zeigt in den verschiedenen Tierarten Schwankungen. Als Durchschnittsmaße werden 12—30 μ für die Länge und 1·5—2·5 μ für die Breite angegeben. Der im etwas abgestumpften Hinterende gelegene Blepharoplast ist verhältnismäßig klein und rund, die undulierende Membran gewöhnlich gut entwickelt und wellig. Der ovale Kern liegt in der Mitte. Die Vermehrung geschieht

Fig. 154.



Teilung des Trypanosoma Brucei.

durch Zweiteilung (Längsspaltung, s. Fig. 154). Bei sehr lebhafter Vermehrung können sich die Tochterindividuen schon teilen, bevor noch ihre eigene Trennung vollendet ist. Das Protoplasma ist häufig reich an sich dunkelfärbenden Körnchen. Im frischen Präparat zeigen die Parasiten lebhafte schlängelnde Bewegungen, ohne jedoch dabei ihren Ort in beträchtlichem Maße zu verändern.

Die künstliche Infektion durch subkutane oder intraperitoneale Einspritzung parasitenhaltigen Blutes gelingt leicht bei allen überhaupt empfänglichen Tierarten (s. o.).

Novy und *Mac Neal* haben auf einem Blut-Agar (1 Teil Agarnährboden, bei 55° C gemischt mit 2 Teilen defibrinierten Kaninchenblutes) zuerst Kulturen des Trypanosoma Brucei erzielt. Das Wachstumsoptimum liegt bei 25° C. Die Trypanosomen wachsen im Kondenswasser des Nährbodens und bleiben 1—2 Monate auf neue Nährböden übertragungsfähig. Die Fortzüchtung der Kulturen, die auch in erster Generation nicht immer leicht zu erzielen sind, gelang *Novy* und *Mac Neal* bis zur 50. Generation.

Behrens hat für die Züchtung den Nährboden noch verbessert [250 *ccm* kalt hergestellter Rindfleischextrakt (aus 125 *g*), nach Filtration und 1—2tägiger Dialyse aufgefüllt auf 1 *l*, dazu 2% Pepton, 0·5% $NaCl$, 0·01% $CaCl_2$, 1% Normal-Na_2CO_3-Lösung, 2% Agar]. Vor dem Gebrauch ist der Nährboden im flüssigen Zustand bei 60° mit der doppelten Menge defibrinierten Kaninchenbluts zu versetzen.

Übertragung.

Die **Übertragung** erfolgt unter natürlichen Verhältnissen durch die **Tse-tse-Fliegen** oder **Glossinen** *(Wiedemann)*.

Die Glossinen gehören zu der Dipterenfamilie der Muscinae. Sie haben einen hornigen, nicht einziehbaren Stechrüssel, mittelst dessen sie das zu ihrer Ernährung notwendige Blut saugen. Die Flügel werden in der Ruhe so übereinandergelegt, daß sie sich wie Blätter einer Schere decken (Taf. 78). Die Tse-tse-Fliegen gebären lebendige Nachkommen, und zwar in Zwischenräumen von je 14 Tagen eine Larve fast von der Größe des Fliegenleibes, die sich nach wenigen Stunden verpuppt. Aus dieser Puppe geht nach einigen Wochen eine geschlechtsreife Fliege hervor. Die Fiederborsten (Antennen) sind nur an der Vorderseite gefiedert und jede Fieder ist geteilt.

Bisher sind 14 Arten der Glossinen beschrieben, deren Systematik besonders von *Austen* und *Newstead, Minchin* sowie von *Stuhlmann* studiert und in Monographien beschrieben wurde. Neuerdings hat die Artenzahl noch eine weitere Vermehrung erfahren. Die für die Pathologie wichtigsten, weil als Zwischenwirte für pathogene Protozoen nachgewiesenen, sind die Glossina palpalis und Glossina **morsitans, Gl. brevipalpis, Gl. tachinoides, Gl. fusca.**

Glossinen sind bisher nur im tropischen und subtropischen Afrika gefunden worden. Sehr wichtig ist die Kenntnis ihrer Lebensgewohnheiten.

Diese sind für die einzelnen Arten nicht völlig übereinstimmend. Während, wie erwähnt, das Vorkommen der Glossina palpalis auf verhältnismäßig schmale, an Baum- und Strauchwuchs reiche Uferstreifen von Seen und Flüssen beschränkt ist, bevorzugt die Glossina morsitans und die ihr sehr ähnliche Glossina pallidipes mehr die trockenere Baumsteppe, in der sie örtliche Begrenzungen kaum zu kennen scheint. Glossina brevipalpis und Glossina tachinoides finden sich mehr in vegetationsreichen, also feuchteren Gegenden usw. In Häuser dringen sie im allgemeinen nicht ein. Die Puppen findet man meist an bestimmten, gegen Regen und Sonnenbrand in gleicher Weise geschützten sandigen Stellen. Bei denjenigen Arten, die in ihrer Nahrung hauptsächlich vom Großwild abhängen (Glossina morsitans) wird vielfach ein Aufenthaltswechsel je nach dem Standort des Nahrungsspenders angegeben. Männliche Glossinen findet man sehr häufig auf Wegen, Wildpfaden und ähnlichen freien, aber nicht zu sonnigen Stellen sitzen und kann feststellen, daß sie wie andere Fliegen auch, die Neigung haben in kurzem bogenförmigen Fluge zum Ruheort zurückzukehren. Die Weibchen halten sich mehr verborgen, sind aber gewöhnlich am lebenden Köder (Mensch oder Tier) leicht zu fangen. Manche Arten (Glossina morsitans u. a.) scheinen ihrem Opfer lange Zeit zu folgen. Männchen und Weibchen nähren sich in gleicher Weise. Wenn sie nicht verscheucht werden, saugen sie so lange, bis Vorderdarm und Kropf mit Blut gefüllt sind. Der Flug ist leise, der Stich in mäßigem Grade schmerzhaft. Glossina palpalis saugt mit Vorliebe in den heißen Tagesstunden, die übrigen Arten bevorzugen die kühleren Tageszeiten. Zuweilen sind sie auch in hellen Mondnächten rege. In der Gefangenschaft lassen sie sich bei regelmäßiger Fütterung, die je nach der Art täglich oder alle 2 bis 5 Tage stattfinden muß, in Gläsern oder Drahtkäfigen lange am Leben erhalten und züchten.

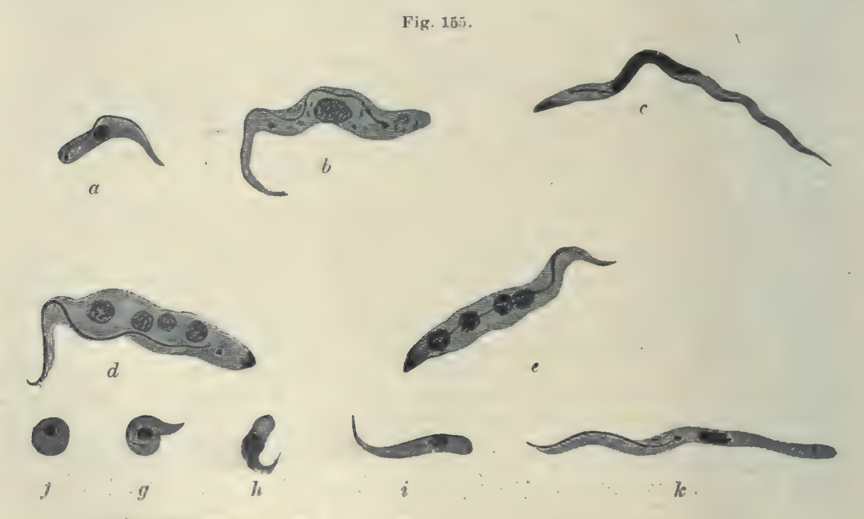
Entwicklung der Trypanosomen in den Glossinen.

Die Glossinen sind wahrscheinlich an und für sich alle in gleicher Weise zur Übertragung der überhaupt auf einen Wirtswechsel eingestellten Trypanosomenarten befähigt. Sie spielen aber nicht bei allen durch die letzteren verursachten Krankheiten die gleiche Rolle. So ist für die eigentliche Schlafkrankheit durch Versuche von *Taute, Fischer* u. a. bewiesen, daß sie künstlich auch durch Glossina morsitans übertragen werden kann, während die allgemeine Erfahrung zeigt, daß diese Fliege

bisher eine Rolle bei der Ausbreitung der Krankheit nicht gespielt hat. Andrerseits hat sich die Tse-tse-Krankheit in gewissen Gegenden Ostafrikas nicht durch Glossina brevipalpis übertragen lassen, obgleich eine Darminfektion der Fliegen experimentell durch Fütterung an infizierten Tieren leicht zu erzielen war. Allem Anschein nach sind diese Besonderheiten durch eine verschiedenartige Einstellung bedingt, die die einzelnen Trypanosomenarten gegenüber äußeren Einflüssen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit u. ähnl.) zeigen und die eine abschließende Entwicklung begünstigen oder verhindern.

Bruce war auf Grund seiner ersten, im Zululand angestellten Versuche zu der Anschauung gekommen, daß die Übertragung der Tse-tse-Krankheit durch die Glossina morsitans, die er einwandsfrei beweisen konnte, auf mechanischem Wege erfolge. Es war *R. Koch* vorbehalten, Tatsachen festzustellen, die dafür sprechen, daß die Flagellaten

Fig. 155.



Entwicklungskreislauf der Tse-tse-Parasiten in den Glossinen. (Nach *R. Koch*.)

in den Fliegen eine Entwicklung durchmachen. *Kleine* und seinen Mitarbeitern (*Taute*, *Fischer* u. a.) gelang es, hierfür klare experimentelle Belege beizubringen. Am weiteren Ausbau unserer Kenntnisse über die Übertragung und Entwicklung der pathogenen Säugetier-Trypanosomen sind *Bruce* und seine Mitarbeiter sowie *Roubaud* wesentlich beteiligt.

1905 beschrieb *R. Koch* aus Darm und Rüssel gefangener Glossinen (Glossina brevipalpis und Glossina tachinoides) Flagellaten, die er wegen ihrer großen Ähnlichkeit mit den Trypanosomen als Entwicklungsstadien derselben auffaßte. Er unterschied im Darm weibliche Formen von dicker, plumper Gestalt mit kurzer Geißel, stark färbbarem Protoplasma und rundem Kern, ferner männliche, auffallend schlanke, blasse Trypanosomen mit großem beweglichem, lockerem Kern und nahm an, daß diese beiden Formen sich vereinigen und so die Grundlage für die auffallend starke Vermehrung der Flagellaten im Fliegendarm abgeben. Die Anfänge dieser Vermehrung sah er in mehrkernigen plumpen Formen, bei denen abweichend vom gewöhnlichen Teilungsvorgang die

Teilung des Blepharoplasten und der Geißel ausgeblieben war. Durch Zerfallsteilung sollten aus diesen Formen junge einkernige, zunächst geißel- und blepharoplastlose Individuen hervorgehen, die dann zu Crithidien und endlich zu typischen Trypanosomen auswüchsen.

Die letzteren fand *R. Koch* vor allem im Stechrüssel, zum Teil in großer Menge, und zog daraus den Schluß, daß sie das Endglied der Entwicklungsreihe darstellten, das zum Übergang in den Warmblüter bestimmt und befähigt sei, sich in ihm zu entwickeln. Die letztere Fähigkeit müßte nach dem negativen Ausfall entsprechender Versuche den Darmtrypanosomen abgesprochen werden. Neben den oben geschilderten Formen fand *R. Koch* noch Bündel von langen dünnen Trypanosomen, die er geneigt war, für besonders geartete Vermehrungsstadien zu halten, und Crithidien mit sehr kurzem Vorder- und auffallend langem Hinterende.

In Fortsetzung der von *R. Koch* begonnenen Versuche konnte *Stuhlmann* in Gemeinschaft mit *Kudicke* feststellen, daß bei gezüchteten Glossinen (Glossina brevipalpis), bei denen *Stuhlmann* niemals Flagellaten gefunden hatte, solche zur Entwicklung gelangen und sich stark vermehren, wenn sie an tse-tse-kranken Tieren gesogen haben. Es gelang, einen großen Teil der von *Koch* beschriebenen Formen bei diesen künstlich infizierten Fliegen wiederzufinden. Es war aber nicht möglich, diese Entwicklung bis zum Schlusse zu verfolgen.

Kleine und *Taute* waren die Ersten, denen es gelang, mit gezüchteten und demzufolge vor der Fütterung sicher parasitenfreien Glossinen die Tse-tse-Krankheit zu übertragen. Sie zeigten insbesondere, daß die Glossinen erst nach Ablauf einer ganz bestimmten Zeitspanne, die je nach der verwendeten Fliegenart im Minimum 11 und 18 Tage betrug, zur Verbreitung der Krankheit imstande sind. Gleichzeitig bewiesen sie, daß diese Fähigkeit, die Infektion zu übertragen, nicht nur der Glossina morsitans, sondern auch der Glossina palpalis zukommt. Sie bestätigten das Vorkommen der von *R. Koch* beschriebenen Formen und schlossen sich auch der Deutung an, die er diesen gegeben hatte.

Bruce und seine Mitarbeiter zeigten dann, daß die Entwicklung in der Fliege sich in gleicher Weise vollzieht wie beim Trypanosoma gambiense, wie auch morphologisch die Entwicklungsformen der beiden Arten in der Fliege nicht zu unterscheiden sind. Das Endstadium der Entwicklung wird in den Speicheldrüsen gebildet. Die Fliege wird infektiös, sobald dieses erreicht ist.

Gegen die Deutung, die *R. Koch* seinen grundlegenden Befunden gegeben hatte, wurde insbesondere von *Novy* geltend gemacht, daß es sich dabei um Parasiten des Insektendarms handle, wie sie bei zahlreichen blutsaugenden und nicht blutsaugenden Insekten bereits bekannt geworden waren. Dieser Einwand muß als durch die Versuche von *Kleine* und *Bruce* widerlegt betrachtet werden. Gezüchtete Glossinen haben Flagellaten nur im Darm oder anderen Teilen ihres Verdauungsapparats, wenn sie an Tieren gesogen haben, die mit Trypanosomen infiziert sind.

Die Zahl der Fliegen, in denen Tse-tse-Trypanosomen zur Entwicklung gebracht werden können, ist verhältnismäßig klein. Die Ziffer

von 10% wird kaum überschritten. Nur in einem Teil von diesen pflegt die Entwicklung auch zum Abschluß zu kommen. Einmal infizierte Fliegen können ihre Parasiten wahrscheinlich während ihres ganzen Lebens behalten. Eine Vererbung der Trypanosomen auf die Nachkommenschaft findet nicht statt. Männliche Fliegen können in gleicher Weise als Krankheitsüberträger dienen wie weibliche. Die direkte, d. h. rein mechanische Übertragung durch Glossinen spielt neben der geschilderten wahrscheinlich nur eine geringe Rolle. Möglich ist sie, wie auch andere Stechfliegen auf diese Weise die Krankheit verbreiten können (Stomoxys, Haematopota).

Epidemiologie.

Wichtig für die **Epidemiologie** der Tse-tse-Krankheit ist die Tatsache, daß in der Regel nur da, wo Glossinen vorkommen, Neuinfektionen beobachtet werden. Untersucht man in solchen Gegenden eingefangene Glossinen, so finden sich bei einem erheblichen Prozentsatz von ihnen die von *Koch* entdeckten Formen der Trypanosomen in großer Menge. Da die Fliegen auch in Gegenden infiziert befunden werden, wo nganakranke Tiere nur sehr spärlich vorkommen, muß man annehmen, daß die Trypanosomen sich viele Wochen oder Monate in den einmal infizierten Glossinen halten, was ja auch durch die Versuche bewiesen wird. In manchen Tse-tse-Gegenden sind die einzigen Säugetiere, auf deren Blut die Tse-tse-Fliegen angewiesen sind, die großen Antilopenarten. Im Blute dieser Tiere sind die Parasiten aber stets nur außerordentlich spärlich vorhanden. Trotzdem ist nicht daran zu zweifeln und durch zahlreiche Beobachtungen festgestellt, daß gerade die Wildarten es sind, die als Quelle der Infektion in Tse-tse-Gegenden dienen. Sehr wahrscheinlich beherbergen sie das Virus in einer Form, die für die Entwicklung in den Glossinen besonders geeignet ist.

Immunität.

Es gibt Tiere, die eine natürliche **Immunität** gegenüber dem Trypanosoma Brucei besitzen, aber auch künstlich kann eine gewisse Immunität bzw. Resistenz erzielt werden. So hat *Koch* den Nachweis erbracht, daß durch Vorbehandlung mit schwach virulenten Tse-tse-Parasiten unter Umständen eine Unempfänglichkeit der Tiere gegen die Infektion mit stärker virulenten Parasitenstämmen erzielt werden kann. *Schilling* hat diese Versuche wiederholt und ebenfalls eine gewisse Immunität bzw. Resistenz erzielt. Daß es sich in solchen Fällen um echte Immunität handelt, wird bewiesen durch das Auftreten von Schutzstoffen und in vitro agglomerierend und immobilisierend wirkenden Körpern, die von *Martini* und *Kleine* im Blut immuner Tiere nachgewiesen wurden. Durch geeignete Vorbehandlung lassen sich diese spezifischen Stoffe im Serum anhäufen. Bei länger vorbehandelten Tieren treten auch Agglutinine und Präzipitine im Blut auf. Aber es ist bisher noch nicht gelungen, Tiere künstlich gegen die natürliche Infektion mit hochvirulentem Virus zu immunisieren. Sämtliche von *Schilling* in Kamerun mit abgeschwächten Trypanosomen vorbehandelten Tiere sind, wie dieser Autor feststellte, später der natürlichen Infektion erlegen.

Bekämpfung.

Bei der großen Bedeutung, die die Tse-tse-Krankheit für die Viehzucht in den Ländern des tropischen Afrika hat, ist es natürlich, daß

man frühzeitig Mittel suchte, mit denen eine Bekämpfung der Seuche möglich ist. Es ist aber bisher noch niemals gelungen, eine tse-tseverseuchte Gegend für die Viehzucht geeignet zu machen. Nur da, wo die fortschreitende Bodenkultur ein Zurückweichen der Wald- und Buschsteppe im Gefolge hatte, nahm die Seuche ab. In Südafrika ist nach *Theiler* ein Verschwinden der Tse-tse-Fliegen und damit der Ngana auch dem Schwinden des Wildbestandes gefolgt. Da bei der ungeheuren Ausdehnung der verseuchten Busch- und Baumsteppen an eine Vertreibung der Fliegen, etwa durch Abholzen, nicht zu denken ist, hat man vielfach (*R. Koch* und englische Autoren) den Vorschlag gemacht, eine Bekämpfung der Fliegen durch Vertreiben oder Vernichtung des Wildbestandes zu versuchen. Bisher sind diese Vorschläge, soweit bekannt, noch nicht in die Praxis umgesetzt worden, und es sind auch Stimmen laut geworden, die bezweifeln, daß das Ziel auf diesem Wege erreicht werden könne. Abholzungen hat man gelegentlich versucht, um die Fliegen von Transportwegen fernzuhalten. Auch hierbei sind Erfolge nicht erzielt worden. Es scheint, als wenn die Flugweite der Insekten doch größer ist, als man bisher annahm.

Wie schon erwähnt, sind vielfach Versuche unternommen worden, Haustiere gegen die Tse-tse-Krankheit zu immunisieren. *R. Koch* verwendete Trypanosomen, die durch Züchtung in wilden Ratten in ihrer Virulenz für Rinder abgeschwächt waren, um die letzteren gegen die natürliche Infektion zu schützen. Andere Autoren haben Trypanosomen zu den Impfungen benutzt, die durch chemische Mittel oder durch thermische Einwirkung abgeschwächt oder abgetötet waren. Alle diese Versuche sind fehlgeschlagen, auch da, wo Laboratoriumsexperimente ein günstiges Ergebnis erhoffen ließen. Die scheinbar unbegrenzte Fähigkeit der Trypanosomen, sich den etwa gebildeten Antikörpern anzupassen (Rezidivstammbildung), ist wohl die wichtigste Ursache der Mißerfolge. Wo es gelang, einzelne Tiere gegen die nachfolgende Impfung mit virulenten Stämmen widerstandsfähig zu machen, zeigte sich, daß sie keineswegs frei von Trypanosomen waren. Sie waren Virusträger, die nicht einmal gegenüber ihren eigenen Trypanosomen auf die Dauer gesichert waren.

Behandlung.

Zur Behandlung sind bei der Ngana die gleichen Mittel verwendet worden, die bei der Schlafkrankheit bereits besprochen worden sind.

Am wirksamsten sind die zuerst von *Bruce* und *Lingard*, später von *Laveran* und *Mesnil* angewandten Arsenpräparate. *Löffler* empfahl für die experimentelle Ngana der kleinen Laboratoriumstiere die gleichzeitige Verabreichung von Acid. arsenicosum (0·004 *g* auf das Kilo Meerschweinchen) per os und von Atoxyl subkutan. Die arsenige Säure erwies sich auch in Form einer 1proz. Salbe, die auf der Haut verrieben wird, wirksam. Die neuen, nach *Ehrlich*s chemotherapeutischen Vorstellungen hergestellten Arsenpräparate haben für die Therapie auch dieser Krankheit große Bedeutung. Antimonpräparate, vor allem Tartarus stibiatus, entfalten gleichfalls erhebliche therapeutische Wirkungen, auch bei großen Tieren. Wie *Tsuzuki* bei experimentellen Untersuchungen an Mäusen, die mit Nganaparasiten infiziert waren, feststellen konnte, ist die von *Ehrlich* empfohlene Kombination mehrerer Mittel aus verschiedenen chemischen Gruppen das beste Verfahren, um eine Therapia magna sterilisans bei dieser Infektion durchzuführen. Mit dem von *Kolle, Rothermundt* und *Schürmann* empfohlenen Antimontrioxyd läßt sich bei kleinen und großen Tieren dieses Ziel erreichen.

2. Surra.

Die **Surra** ist eine in Indien, Indochina, Turkestan und auf den Philippinen und Mauritius vorkommende Trypanose der Pferde, Esel, Kamele, Elefanten und Hunde. Die künstliche Infektion der genannten Tierarten gelingt ebenso wie die Übertragung des Infektionsstoffes auf Mäuse, Ratten und Meerschweinchen. Rinder, Büffel, Schafe und Ziegen erkranken meist nur leicht.

Trypanosoma Evansi.

Als Erreger der Surrakrankheit wurde im Jahre 1880 von *Evans* in Indien ein Trypanosoma entdeckt. Das **Trypanosoma Evansi** läßt sich morphologisch kaum von dem Trypanosoma Brucei (S. 1027) differenzieren. Nach den Beschreibungen ist es unter natürlichen Verhältnissen monomorph, ähnelt also in seinem Aussehen den Laboratoriumsstämmen des Trypanosoma Brucei, mit denen es ja auch die direkte Übertragungsweise gemeinsam hat. Einen polymorphen Surrastamm hat *Bruce* beschrieben. Auch seine pathogenen Eigenschaften sind, abgesehen von der geringen Virulenz für Rinder, nicht von denen des Erregers der Tse-tse-Krankheit verschieden.

Als Überträger unter natürlichen Verhältnissen sind Tabaniden, Stomoxys und Hämatopotaarten anzusehen. Nur kurzfristige Übertragungen sind bisher gelungen *(Leese, Fraser* und *Symonds, Mitzmain).* Alle Versuche, in den Tabaniden Entwicklungsformen der Trypanosomen festzustellen, sind fehlgeschlagen. Die Krankheit zeigt vielfach Beschränkung auf sumpfige, mit niederer, dichter Vegetation bestandene Gegenden, die auch der Entwicklung der genannten Stechfliegengattungen günstig sind. Auf der Zunahme dieser Fliegen in bestimmten Jahreszeiten beruht wohl auch das zu diesen Zeiten gehäufte Auftreten der Infektionen.

Bei der Therapie der Surra scheint sich das Auripigment (Arsentrisulfid) bei längerer interner Anwendung von 15—20 *g* in mehrtägigen Pausen zu bewähren. Auch kombinierte Anwendung von Brechweinstein und Auripigment ist erfolgreich, ebenso sind von löslichen Arsenikalien gute Erfolge berichtet.

Dem Trypanosoma Evansi stehen morphologisch und biologisch Trypanosomen nahe, die aus Nordafrika als Erreger von Krankheiten der Equiden und Kamele beschrieben und auf Grund des Ergebnisses der Kreuzimpfung als besondere Arten abgegrenzt sind (s. Tabelle im Anhang).

3. Mal de Caderas.

Als **Mal de Caderas** wird eine in Südamerika unter den Equiden ziemlich weit verbreitete Krankheit bezeichnet, die vor allen Dingen Pferde, dann aber auch Esel und Maulesel und gelegentlich Hunde befällt. Sie führt meistens innerhalb 10—14 Tagen zum Tode, kann aber auch chronisch verlaufen und monatelang dauern, ehe der letale Ausgang erfolgt. Der Fiebertypus ist ein remittierender. Die Tiere magern, nachdem die Krankheit einige Wochen bestanden hat, stark ab und zeigen Lähmungen an verschiedenen Gliedern. Ödeme sind seltener; dagegen wird konstant eine starke Albuminurie beobachtet. Bei den verendeten Tieren findet man Milzvergrößerung, Schwellung der Lymphdrüsen und starke Veränderungen an den Nieren, ähnlich wie sie sich bei parenchymatöser Nephritis einstellen.

Trypanosoma equinum.

Der Erreger der Krankheit ist das von *Elmassian* gefundene und von ihm und *Voges* genau beschriebene **Trypanosoma equinum.** Es ist ein 20—25 μ langes und 2—4 μ breites Trypanosoma, welches einen sehr kleinen, runden Blepharoplasten hat. An dieser charakteristischen Form des Blepharoplasten kann es erkannt werden.

Experimentell läßt sich die Krankheit auf Affen, Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen übertragen, dagegen sind Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen sehr resistent. Bei den Seuchenausbrüchen sollen kleine Tiere, die sog. Carpinchos (Hydrochoerus capibara), die für die Krankheit sehr empfänglich sind, als Infektionsquelle vielfach eine besondere Rolle spielen. Bei Tieren, welche die künstliche oder natürliche Infektion überstanden haben, stellt sich eine ausgesprochene Immunität gegen Neuinfektionen ein; in ihrem Serum lassen sich spezifische Schutzstoffe nachweisen.

Der Überträger der Parasiten bei natürlicher Infektion ist noch nicht bekannt.

In Mittelamerika kommt bei Equiden eine dem Mal de Caderas ähnliche Krankheit vor, deren Erreger unter dem Namen Trypanosoma hippicum als besondere Art abgegrenzt wird. Er unterscheidet sich vom Trypanosoma equinum durch den großen rundlichen Blepharoplasten. Da aber auch bei Mal de Caderas Trypanosomenexemplare mit größerem Blepharoplast vorkommen sollen, ist die Frage, inwieweit die Abtrennung der Art berechtigt ist, wohl noch nicht ganz geklärt. Die Übertragung des Trypanosoma hippicum soll nach *Darling* durch nichtstechende Fliegen vermittelt werden, die die Trypanosomen auf Geschwüre oder Schleimhäute verschleppen.

4. Dourine.

Die **Dourine** (Beschälseuche, Zuchtlähme) war früher auch in Europa eine sehr weit verbreitete Krankheit der Pferde, kommt jetzt aber hier nur selten zur Beobachtung. Nur in Spanien und in den Donauländern findet sie sich noch, wenn auch nicht in großer Verbreitung. Ihr jetziges Hauptverbreitungsgebiet ist Algier, Nordamerika und Südamerika. In Deutschland sind neuerdings wieder Einschleppungen erfolgt, nachdem schon früher die Krankheit in beschränkter Ausbreitung mehrfach in Ostpreußen aufgetreten war.

Die Dourine ist eine chronische Krankheit, in deren Verlauf sich drei Stadien unterscheiden lassen (*Friedberger* und *Fröhner, Lingard, Zwick* und *Fischer*). Im Anfangsstadium finden sich hauptsächlich Ödeme des Schlauchs, des Skrotums und der Inguinalgegend oder der Vulva, die sezernierende Ulzerationen aufweist, und der Unterfläche des Bauches. Es besteht mäßiges Fieber. Der Geschlechtstrieb ist während dieses etwa 1 Monat dauernden Stadiums stark gesteigert. Im zweiten Stadium stellen sich eigenartige Erytheme und Flecken der Haut sowie Quaddelbildung ein, die höchstwahrscheinlich vasomotorischen Ursprunges sind. Die Inguinaldrüsen sind geschwollen, und auch die anderen Lymphdrüsen des Körpers zeigen Vergrößerung. Im dritten Stadium wird starke Anämie, Abmagerung und Lähmung einzelner Nerven (insbesondere des Kopfes und der hinteren Extremitäten) beobachtet. Bei verendeten Tieren finden sich außer Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen als besonders charakteristische Merkmale Veränderungen in dem unteren Abschnitte des Rücken-

marks: degenerative Prozesse infolge von zahlreichen Erweichungsherden, die ihrerseits wieder neuritische Veränderungen an den peripheren Nerven zur Folge haben.

Trypanosoma equiperdum.

Der Erreger der Krankheit ist das im Jahre 1894 von *Rougé* gefundene **Trypanosoma equiperdum,** welches eine Länge von 25—28 μ hat und eine freie Geißel von etwa 6 μ Länge besitzt. Der rundliche Blepharoplast liegt im Hinterende, der ovale Kern in der Mitte. Der Nachweis der Trypanosomen begegnet häufig großen Schwierigkeiten. Am leichtesten sind sie in frischen Fällen im Genitalsekret aufzufinden, später in den lokalen Hauteruptionen. Im Blut schlägt der Nachweis häufig fehl, ganz besonders in den späten Krankheitsstadien, wo vielfach lediglich durch Antikörperreaktionen (Agglutination, Präzipitation, Komplementbindung) die Ätiologie aufgeklärt werden kann. Ob Trypanosomen in diesen Fällen in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisbar sind, was an und für sich wahrscheinlich ist, darüber ist nichts bekannt.

Die natürliche Übertragung des Trypanosoma findet durch Berührung der Schleimhäute beim Koitus statt. Besonders wichtig ist, daß es mit diesem Trypanosoma auch gelingt, kleinere Versuchstiere von der intakten Schleimhaut aus zu infizieren. Tropft man Kaninchen, die weitaus die empfänglichste kleinere Tierart für dieses Trypanosoma darstellen, in den Augenbindehautsack Blut, welches das Trypanosoma equiperdum enthält, so erkranken die Tiere und gehen an Trypanosomiasis ein. Die Virulenz des Trypanosoma für Affen, Schafe, Ziegen und Rinder ist sehr gering. Auch auf Mäuse, Ratten und Meerschweinchen lassen die Parasiten sich keineswegs immer mit Erfolg übertragen. Dagegen sind Hunde relativ sicher zu infizieren, namentlich intraperitoneal. Die wechselnden Resultate, die einzelne Forscher bei verschiedenen Tierarten erhielten, hängen wohl mit der Virulenz dieses Trypanosoma zusammen, die besonders starken Schwankungen unterworfen zu sein scheint.

Pferde, welche die Krankheit überstanden haben, sind gegen eine natürliche oder künstliche Neuinfektion gefeit. Im Serum solcher Tiere lassen sich auch spezifische Schutzstoffe nachweisen.

In der Behandlung der Beschälseuche sind bisher wirklich befriedigende Erfolge nur selten erzielt worden. Atoxyl, Arsenophenylglyzin, Brechweinstein, Trixidin, die bei kleineren Versuchstieren zum Teil zu recht guten Ergebnissen führten, haben in der Praxis eine sehr wechselnde Beurteilung erfahren. Das gilt auch für das neue Präparat „Bayer 205". Möglicherweise beruhen die Mißerfolge darauf, daß die Tiere häufig zu spät zur Behandlung kommen. Es ist bereits bei der Schlafkrankheit betont worden, wie sehr die Prognose sich verschlechtert, wenn eine Trypanosomenerkrankung auf das Zentralnervensystem übergegriffen hat.

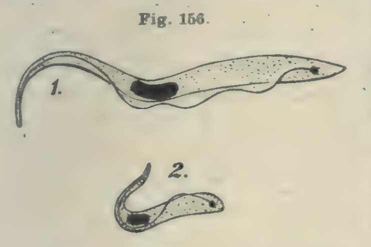
Die Bekämpfung der Krankheit kann, da Insekten als Zwischenwirte nicht in Frage kommen, mit veterinärpolizeilichen Maßnahmen leichter durchgeführt werden, als es bei der Tse-tse-Krankheit der Fall ist. Durch Tötung der erkrankten Tiere und Ausschluß infizierter Pferde von der Zucht hat sich, wie oben mitgeteilt wurde, die Dourine in den meisten europäischen Ländern ausrotten lassen.

5. Infektionen mit Trypanosoma dimorphon und verwandten Flagellaten.

Trypanosoma dimorphon.

Als Erreger einer Pferdeseuche wurde in Senegambien von *Dutton* und *Todd* ein Trypanosoma festgestellt, das sich von dem Erreger der Ngana durch seine geringe Größe, die schmale undulierende Membran und durch das Fehlen der freien Geißel unterscheidet. Die Autoren gaben ihm den Namen Tryp. dimorphon, weil sie auch Formen mit langer freier Geißel fanden. *Laveran* und *Mesnil* stellten jedoch fest, daß solche Formen nicht vorkommen, daß aber die einzelnen Individuen in ihrer Größe erhebliche Unterschiede aufweisen können (Fig. 156).

Fig. 156.



Trypanosoma dimorphon (etwa 2000fach). *1.* größte, *2.* kleine Form. (Nach *Laveran* und *Mesnil*.)

Dem Tryp. dimorphon, das für die meisten großen und kleinen Tiere pathogen ist, sind morphologisch und biologisch sehr ähnlich Trypanosomen, die teils als Tryp. congolense, teils als Tryp. pecorum bezeichnet worden sind. Alle diese Trypanosomen werden durch Glossinen übertragen, bei denen sie sich im Darm und Stechrüssel vermehren. Eine Einwanderung in die Speicheldrüsen findet nicht statt. Als Virusträger dienen hauptsächlich Antilopen.

6. Infektionen mit Tryp. Cazalboui (Tryp. vivax) und verwandten Flagellaten.

Das Tryp. Cazalboui wurde 1906 von *Laveran* als Erreger der Souma, einer in Französisch-Westafrika bei Wiederkäuern und Pferden vorkommenden Seuche beschrieben. Es ist wahrscheinlich identisch mit dem 1905 von *Ziemann* in Kamerun gefundenen Tryp. vivax. Beide Trypanosomen sind monomorph, haben ein ziemlich langes freies Geißelende und sind sehr lebhaft beweglich. Kleinere Versuchstiere, besonders Mäuse, Ratten und Meerschweinchen sowie Affen sind gegen sie gewöhnlich refraktär. Überträger sind hauptsächlich Glossinen, in denen eine Entwicklung nur im Stechrüssel stattfindet. Als kurzfristige Überträger können auch Stomoxys-, Hämatopota- und Tabanusarten dienen. (Über weitere Verwandte dieser Trypanosomen s. Tabelle 1046—1047.)

Anhang: Befunde apathogener Trypanosomen bei Tieren.

I. Trypanosomen bei Säugetieren.

Ratten-Trypanosomen.

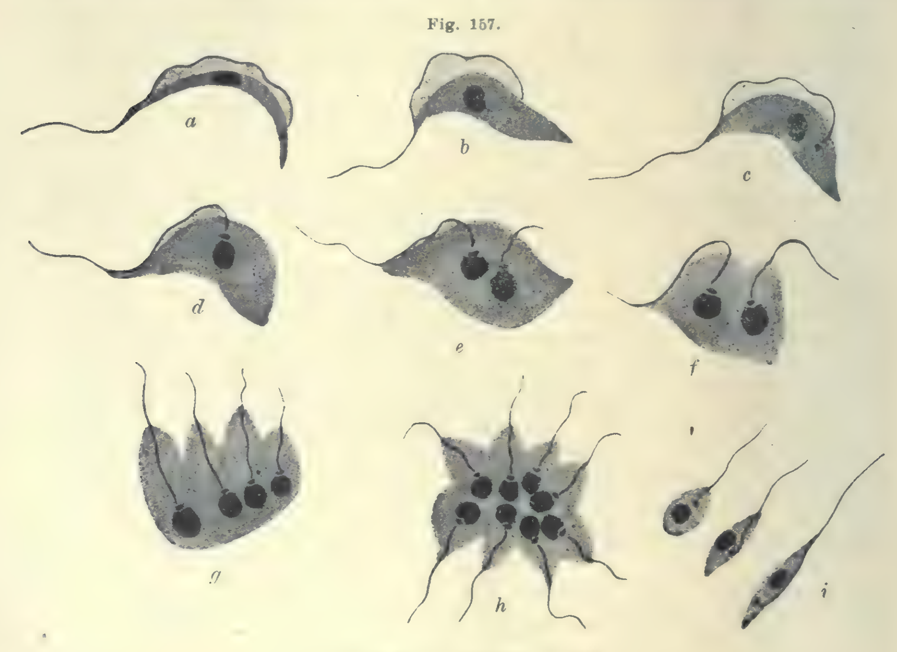
Die Ratten-Trypanosomen haben für die einzige Tierart, bei der sie spontan vorkommen, die Ratten, nur geringe pathogene Bedeutung, doch können sie unter Umständen auch diese Tiere krank machen und akut töten, wie es ab und zu nach künstlicher Infektion beobachtet wird. Meist leben sie im Blute der Tiere, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. Es muß hier kurz auf die Morphologie und Biologie dieser Parasiten eingegangen werden, um das von den Trypanosomenkrankheiten entworfene Bild zu vervollständigen; denn wir verdanken dem Studium der Ratten-Trypanosomen eine Anzahl recht wichtiger Beobachtungen, die für die Kenntnis der pathogenen Trypanosomen von Bedeutung sind.

Trypanosoma Lewisi.

Das **Ratten-Trypanosoma** wurde im Jahre 1878 von *Lewis* in Indien im Rattenblut gesehen und schon damals als Flagellat erkannt. Es ist bisher nur bei Ratten, und zwar sowohl bei der Hausratte (Mus rattus) wie bei der Wanderratte (Mus decumanus) und bei Mus rufescens in allen Weltteilen gefunden worden und läßt sich auf keine andere Tierart übertragen. Die neueren Angaben von *Roudsky,* daß es ihm gelungen

sei, das Trypanosoma Lewisi auch auf Mäuse zu übertragen, bedürfen noch der Nachprüfung. Die Größe schwankt zwischen 10—20 μ, neben großen Individuen kommen auch kleine, neben länglichen auch runde vor. Das Trypanosoma Lewisi ist außerordentlich lebhaft beweglich. Es hat eine kräftige und lange Geißel, die sich am Vorderende befindet und in die undulierende Membran als Randfaden übergeht. Die undulierende Membran ist starr und wenig gewellt. Chromatinkörnchen sind im Plasma nicht sichtbar. Der ovale Kern liegt im vorderen Drittel, d. h. nach dem die Geißel tragendem Ende zu, der Blepharoplast ist stäbchenförmig und meist quergestellt. Das Hinterende ist schnabelartig spitz ausgezogen und ermöglicht eine Differenzierung von den anderen Trypanosomenarten schon allein durch dieses morphologische Charakteristikum. *Hartmann*

Fig. 157.



Teilung des Trypanosoma Lewisi.

nimmt Zentralfasern im Innern der Zelle und Periplastfasern, sogenannte Myophane, an, welche zusammen mit dem Randfaden die formbeständigen Elemente der Trypanosomen darstellen. *v. Wasielewski* und *v. Prowazek* machten auch eine Periplasthülle sichtbar.

Es kommt sowohl Längsteilung wie multiple Vermehrung vor. Bei letzterer werden Rosettenformen gebildet, wobei oft 8—16 junge Parasiten mit den Hinterenden zusammenhängen, während die Geißeln radiär nach außen angeordnet sind (Fig. 157).

Das Ratten-Trypanosoma wird in erster Linie durch Flöhe übertragen. Scheinbar kann es sich in allen Flöhen, die überhaupt an Ratten schmarotzen, weiter entwickeln. Nach *Minchin* und *Thomson* dringen die Trypanosomen in die Epithelzellen des Flohmagens ein und vermehren sich hier sehr schnell durch Zerfallsteilung. Nach etwa 3 Tagen ist diese Entwicklung vollendet und die Trypanosomen wandern dann in den untersten Darmabschnitt, wo nunmehr die Weiterentwicklung in der Weise vor sich geht, wie sie früher bei den Insektenparasiten besprochen wurde.

Sie besteht in einem Wechsel zwischen Schwimm- und Haftformen, welch letztere teils am Epithel des Rektums sitzen, teils auch in der Gegend des Pylorus. Bei dieser Entwicklung treten zunächst Crithidienformen auf, die allmählich zu schlanken oder stumpfen Trypanosomen auswachsen. Die letzteren Formen sind diejenigen, die die Infektion eines neuen Wirtes ermöglichen. Die ganze Entwicklung nimmt etwa 5 Tage in Anspruch. Die vor dieser Zeit auftretenden Formen sind nicht imstande, sich bei Übertragung auf eine Ratte zu vermehren. Die Infektiosität ist also an das Auftreten eines ganz bestimmten Stadiums von Trypanosomengestalt gebunden. *Nöller* hat diese Angaben in allen wesentlichen Teilen bestätigt, insbesondere auch die Entwicklung innerhalb der Epithelzellen des Magens. Er hat weiter nachgewiesen, daß die Übertragung auf neue Ratten nicht durch den Stich des Flohes erfolgt, sondern durch Kottröpfchen, die vom Floh beim Saugen auf die Haut des Wirtes abgelegt und von der Ratte aufgeleckt werden. Das infektiöse Stadium wird also mit dem Kot ausgeschieden. Das Vorkommen sexueller Vorgänge wird von *Minchin* und *Thomson* und auch von *Nöller* geleugnet.

Eine Entwicklung der Ratten-Trypanosomen findet auch in Rattenläusen (**Haematopinus spinulosus**) statt.

v. Prowazek hat aus der Rattenlaus Kopulationsvorgänge mit Bildung von Ookineten beschrieben. Auch *Baldrey* und *Rodenwald* haben ähnliche Angaben gemacht. Die künstliche Infektion mit Hilfe von Rattenläusen ist u. a. *Manteufel*, *Nuttall* und *Gonder* gelungen. Solche Übertragungen sind aber scheinbar nur erfolgreich, wenn sehr zahlreiche Läuse dazu benutzt werden. Nach *Nöller* erlischt die Infektion in der Laus sehr bald, während sie im Floh, wenn dieser einmal infiziert ist, sehr lange, vielleicht während des ganzen Lebens bestehen bleibt.

Will man künstlich die Trypanosomen von einer infizierten Ratte auf eine parasitenfreie übertragen, so geschieht es am sichersten durch intraperitoneale oder subkutane Einverleibung des trypanosomenhaltigen Blutes. Bei weißen Ratten vermehren sich die Parasiten nach einer 5—6tägigen Inkubationsdauer, um dann wieder an Zahl abzunehmen. Es kommt zuweilen sogar zu einem Krankheitsanfall bei diesen Tieren, dem sie erliegen können. Im Serum der weißen Ratten treten nach Ablauf des Anfalles spezifische Substanzen auf, denn das Serum schützt weiße Ratten, die noch nicht infiziert waren, gegen die Infektion. Die Ratten-Trypanosomen halten sich außerhalb des Tierkörpers, z. B. im Blut aufbewahrt, bei höherer Temperatur bis zu 6—7 Tagen, bei niederer (Eisschranktemperatur) bis zu 2—3 Monaten infektiös, sind also verhältnismäßig widerstandsfähig.

Kultur der Ratten-trypanosomen.

Von *Novy* und *Mac Neal* wurde die Möglichkeit, die Trypanosomen in künstlicher Kultur zu züchten, nachgewiesen.

Man mischt Agar mit Kaninchenblut zu gleichen Teilen, läßt den Nährboden in Röhrchen schräg erstarren und prüft ihn auf Sterilität durch 24stündiges Einstellen in den Brutschrank. Alsdann wird ein Tröpfchen trypanosomenhaltigen Blutes auf die Oberfläche und in das Kondenswasser übertragen. Nach 2—3 Tagen beginnt bei Zimmertemperatur die Vermehrung der ausgesäten Parasiten im Kondenswasser. Die Bewegung dieser auf künstlichem Nährboden gezüchteten Trypanosomen ist eine andere, als sie bei den im Tierkörper vorkommenden gesehen wird. Es hängt das wohl damit zusammen, daß die undulierende Membran nur schlecht ausgebildet ist oder völlig fehlt, sodaß die Fortbewegung mit den Geißeln ausgeführt werden muß. Bei diesen Crithidienformen ist der Blepharoplast vor oder neben dem Hauptkern gelegen. Nach *Delanoe* treten in den Kulturen nach einiger Zeit auch echte Trypanosomen auf. Die Kultur bleibt monatlang, nach *Novy* und *Mac Neal* sogar fast ein Jahr lebens- und fortzüchtungsfähig. Die Fortzüchtung ließ sich jahrelang durchführen, und mit Parasiten aus späteren Generationen sind erfolgreiche Infektionsversuche an Ratten ausgeführt worden. Die Kultur-Trypanosomen hängen häufig mit den Geißeln zusammen, bleiben in Kugeln zusammenliegen und bilden so rosettenartige Formen, die aber nicht mit den charakteristischen Teilungsrosetten, die in vivo entstehen (Fig. 157 *h*), verwechselt werden dürfen. *Laveran* und *Mesnil* beobachteten diesen der Agglutination der Bakterien ähnlichen Vorgang bei Trypano-

somen in vitro und belegten ihn mit dem Namen „Agglomeration". Trotz der Verklebung untereinander führen die Trypanosomen mit den Vorderenden lebhafte Bewegungen aus. Nicht selten findet man eine Anzahl Rosetten miteinander agglomeriert. Die Agglomeration erfolgt unter dem Einfluß von niederen Temperaturen bei Aufbewahrung im Eisschrank sowie durch spezifisches Serum (Immunserum), Normalserum verschiedener Tierarten und chemische Substanzen. Das Immunserum wird von Ratten gewonnen, die mehrfach mit Trypanosoma Lewisi geimpft sind, und wirkt am stärksten. Die Agglomeration ist später auch bei anderen Trypanosomen, sowohl Kultur- wie Blutparasiten, nachgewiesen und näher studiert worden.

Trypanosomen bei Hamstern und anderen Nagetieren.

Beim Hamster kommen Trypanosomen vor, die von manchen Autoren mit dem Trypanosoma Lewisi identifiziert werden (Taf **80**, *Fig. 4* und Taf. **82**, *Fig. 3*). Das erscheint indessen nicht angängig, denn weder lassen sich die Hamster-Trypanosomen auf Ratten, noch die Ratten-Trypanosomen auf Hamster übertragen. Auch morphologisch bestehen nicht unerhebliche Unterschiede zwischen beiden Arten. Das Hamster-Trypanosoma steht morphologisch dem Trypanosoma Brucei näher als dem Trypanosoma Lewisi.

Bei zahlreichen Nagern der verschiedensten Erdteile sind Trypanosomen gefunden worden, die in Gestalt und vielfach auch in der Größe dem Trypanosoma Lewisi außerordentlich ähnlich sind. Sie werden gewöhnlich als besondere Arten betrachtet, da es im allgemeinen nicht gelingt, sie auf andere Nager zu übertragen. Hierher gehören Trypanosoma Nabiasi (Railliet 1895) aus dem wilden Kaninchen und das Trypanosoma Duttoni (Thiroux 1905) aus afrikanischen Hausmäusen; das letztere wird neuerdings lediglich als Abart des Ratten-Trypanosoma betrachtet. Morphologisch zeigen sie mit den Ratten-Trypanosomen weitgehende Ähnlichkeit, wenngleich sie, wie es scheint, in den Größenverhältnissen zuweilen abweichen.

Trypanosoma Theileri.

Trypanosoma Theileri.

Das Trypanosoma Theileri ist ein ungewöhnlich großes Trypanosoma von 30—70 μ Länge und 2—5 μ Breite, dessen länglich ovaler Kern in der Regel in der Mitte liegt. Der ovale oder stäbchenförmige Blepharoplast befindet sich in der Nähe des spitzen Hinterendes; die Geißel ist sehr lang, oft bis zu 25 μ. Auf diese lange kräftige Geißel ist auch wohl die lebhafte Beweglichkeit des Trypanosoma zurückzuführen.

Theiler betrachtete das von ihm entdeckte Trypanosoma als den Erreger der sogenannten Galziekte (Gall sickness), einer Rinderkrankheit, die mit Anämie verläuft und so genannt wird, weil sich bei der Obduktion eine ziemlich starke Schrumpfung der verwachsenen Gallenblase zeigt. Es ist, wie sich herausgestellt hat, aber nur ein harmloser, unter Rindern in vielen Ländern weit verbreiteter Parasit. Dieser Nachweis wurde durch Kulturversuche, die fast immer positiv ausfallen und auch die Feststellung spärlicher, mikroskopisch im Blut nicht nachweisbarer Trypanosomen ermöglichen, in Manila, Nordamerika, Algier, Tunis, Deutschland, Schweden, Frankreich und Südamerika erbracht.

Das Trypanosoma kann von Tier zu Tier durch subkutane Blutinjektion übertragen werden. Unter natürlichen Verhältnissen findet die

Überimpfung höchstwahrscheinlich durch eine Stechfliege, Hippobosca rufipes, statt. Nach *Nöller* sind in Europa Tabaniden die Überträger. Ob in den genannten Fliegen eine Entwicklung stattfindet, ist noch nicht völlig sichergestellt.

Die in den verschiedenen Erdteilen gefundenen Rindertrypanosomen haben vielfach besondere Artbezeichnungen erhalten; wahrscheinlich handelt es sich aber in allen diesen Fällen um die Vertreter einer einzigen Art.

Riesentrypanosomen der Wiederkäuer.

Bei wildlebenden Wiederkäuern des afrikanischen Erdteiles sind durch *Bruce* u. a. sehr große Trypanosomen gefunden worden, die in ihrem Aussehen eigentlich mehr an die Flagellaten der Kaltblüter (Krokodiltrypanosoma) erinnern. Sie führen die Namen Trypanosoma ingens (*Bruce, Hamerton, Bateman* und *Mackie* 1909) und Trypanosoma tragelaphi (*Kinghorn* und *Yorke* 1913). Möglicherweise handelt es sich bei beiden um die Vertreter einer einzigen Art. Ein ähnliches Trypanosoma fand *Dodd* bei javanischen Zwergmoschustieren im zoologischen Garten zu Sydney. Endlich beschrieb *Mayer* 1913 ein solches Trypanosoma, das *Schönebeck* 1910 in Ostafrika bei einer kranken Kuh im Blut beobachtet hatte. Für das Trypanosoma ingens werden Maße von 72—122 μ Länge und 7—10 μ Breite angegeben. Trypanosoma tragelaphi erreicht Längen von 50—60 μ, Trypanosoma Schönebecki solche von 70—80 μ.

Schaf-Trypanosomen.

Neuerdings ist auch beim Schaf in Europa, und zwar in Deutschland wie in England, ein Trypanosoma nachgewiesen worden, das seinen Wirt offenbar nicht schädigt. *Nöller* gelangte auf Grund des Vergleiches der Kulturformen dieses Trypanosoma mit denen eines Flagellaten aus der Schaflaus, der 1908 von *Flu* Crithidia melophagia genannt worden war, zu der Ansicht, daß beide Entwicklungszustände der gleichen Art seien. *Kleine* hat dann nachgewiesen, daß in der Tat in Lausfliegen, die am infizierten Schaf gefüttert werden, sich Crithidien von Aussehen der Schaflausparasiten entwickeln. Er fand auch Trypanosomenstadien im Rüssel und in den Speicheldrüsen. Danach ist die Schaflaus (Melophagus ovinus) mit größter Wahrscheinlichkeit als Überträger des Schaftrypanosoma anzusprechen. Das letztere muß nach den Regeln der Namengebung Trypanosoma melophagium heißen. Es findet sich im Schafblut stets sehr spärlich, hat eine Länge von 25—40 μ und eine Breite von 2—3 μ. Der rundliche Kern liegt etwa in der Körpermitte, der große eiförmige Blepharoplast in seiner Nähe im Hinterende. Das letztere ist meist ziemlich lang ausgezogen, die undulierende Membran schwach entwickelt, das freie Geißelende kurz

Trypanosomen bei anderen Säugetieren.

Bei Affen sind mehrere Trypanosomenarten beschrieben worden, die in ihrer Gestalt teils Beziehungen zum Trypanosoma Lewisi teils zum Trypanosoma Theileri, in einzelnen Fällen auch zu den pathogenen Säugetiertrypanosomen erkennen lassen. Genannt seien die Arten Trypanosoma Vickersae (*Brumpt* 1909) aus Macacus cynomolgus,

das auf andere Affen, auf Nager und Hunde übertragbar ist und sich auch züchten ließ, und das Trypanosoma rhesii (*Terry* 1911) aus Macacus rhesus.

Aus dem brasilianischen Affen Hapale (Callithrix) penicillatus beschrieb *Chagas* 1909 das Trypanosoma minasense. Bei Menschenaffen und Halbaffen Kameruns fand *Ed. Reichenow* 1917 Trypanosomen, die dem Flagellaten des Rattenblutes sehr ähnlich waren. Er nannte sie Trypanosoma Lewisi primatum.

Bei Fledermäusen hat *Battaglia* 1904 das Trypanosoma vespertilionis gefunden. Es ist verhältnismäßig klein und zeichnet sich durch seine eigentümliche Bewegungsform, die an die der Mückenlarven erinnert, aus. In Trockenpräparaten zeigt es eine gewöhnlich nach einer Seite gekrümmte Haltung. Das Hinterende ist kurz zugespitzt und trägt einen runden Blepharoplasten. Der ovale Kern liegt im hinteren Drittel. Die freie Geißel ist verhältnismäßig lang. Die Trypanosomen der Fledermäuse sind offenbar ziemlich weit verbreitet. Auch fliegende Hunde beherbergen Flagellaten nicht selten im Blut. Als Überträger werden Wanzen oder Milben verdächtigt.

Bei Insektenfressern sind bekannt geworden das Trypanosoma Legeri (*Mesnil* und *Brimont* 1910) und das Trypanosoma petrodromi (*Bruce* und Mitarbeiter 1915).

II. Trypanosomen bei Kaltblütern.

Bei Fischen des Süßwassers und der Meere sind Trypanosomen sehr häufig. Gewöhnlich sind sie im Blut nur in spärlicher Zahl nachweisbar. Sie sind in ihrer Form meist auffallend schlank und zeigen lebhafte schlängelnde Bewegung. Die Längenmaße schwanken auch bei den Angehörigen der gleichen Art ganz beträchtlich. Die Länge der größten Formen übertrifft 100 μ gar nicht selten. Die Übertragung geschieht durch Egel und zwar bei den Süßwasserfischen nach *Brumpt* durch Hemiclepsis marginata, nach *Keysselitz* durch Piscicola geometra, bei den Meeresfischen durch Trachelobdella- und Pontobdella-Arten (*Neumann* und *Robertson*).

Im Magen dieser Überträger werden zunächst herpetomonas- und crithidienartige Flagellaten gebildet, die sich stark vermehren. Sehr bald treten dann wieder Trypanosomen auf, die in die Rüsselscheide eindringen und von da aus bei einem neuen Biß auf einen anderen Fisch übertragen werden.

Die Fischtrypanosomen vermehren sich leicht schon zwischen Deckglas und Objektträger. Auch auf Blutagar nach *Novy-Mac Neal-Nicolle* lassen sie sich ohne Schwierigkeit züchten. Nach *Ponselle* ist salzfreier Blutagar für ihre Kultur besonders geeignet.

Bei europäischen Fischen sind beschrieben worden: Trypanosoma granulosum (Lav. & Mesn. 1904) aus dem Aal, Trypanosoma carassii (Mitrophanov) aus der Karausche, Trypanosoma tincae (Lav. & Mesn. 1904) aus der Schleie, Trypanosoma remaki (Lav. & Mesn. 1901) aus dem Hecht und ferner noch andere Arten aus Brachsen, Grundeln, Barschen und anderen Süßwasserfischen. Auch aus Meeresfischen ist eine ganze Reihe von Arten bekannt geworden.

Aus Lurchen sind die bekanntesten Trypanosomen das Trypanosoma rotatorium, das sich in Fröschen, Laubfröschen, Kröten in der ganzen Welt findet, und das im wesentlichen auf die Mittelmeerländer beschränkte Trypanosoma inopinatum.

Trypanosoma rotatorium *Mayer* 1843 wird nach den Untersuchungen von *Nöller* in Europa bereits im Larvenstadium des Frosches übertragen. Es erscheint im Blut der Kaulquappen zunächst in Form kleiner schlanker Trypanosomen mit spitzem Hinterende und langer freier Geißel. Im weiteren Verlauf der Infektion nimmt die Zahl dieser Flagellaten allmählich ab. Gleichzeitig ändert sich ihre Gestalt. Bei erwachsenen Fröschen findet man teils blattartige Formen, die sich am vorderen Ende stark zuspitzen und eine kurze Geißel tragen. Der Kern dieser Formen ist häufig halbmondförmig und zeigt kappenartige Chromatinanhäufung. Der Blepharoplast liegt gewöhnlich in seiner Nähe. Außerdem finden sich im Blut der erwachsenen Frösche nahezu runde oder ovale Riesenformen, die durch ihre rollenden Bewegungen die Bezeichnung des Trypanosoma veranlaßt haben. Vielfach zeigt ihr Protoplasma im gefärbten und ungefärbten Präparat eine Längsstreifung. Die undulierende Membran dieser Formen ist gewöhnlich ziemlich schmal und wie auch die Geißel häufig nur kümmerlich entwickelt. Endlich treten noch gelegentlich verhältnismäßig große Formen von typischer Trypanosomengestalt auf, die die Längsstreifung mit den letztgenannten Riesenformen gemein haben.

Diese Formen sind ursprünglich als besondere Arten beschrieben worden. Nach den Untersuchungen von *Nöller* gehören sie jedoch alle in den Entwicklungskreis einer Art. Das Froschtrypanosoma wird in Europa durch Rüsselegel (Hemiclepsis marginata) übertragen. Die Vermehrung im Egelmagen findet zunächst in der Crithidiaform statt. Nach 8 Tagen treten auch Trypanosomen in Magen und Rüsselscheide auf. Egel lassen sich nach *Nöller* an erwachsenen Fröschen nicht, an Kaulquappen dagegen leicht infizieren. Ebenso gelingt es leicht, die Trypanosomen auf Kaulquappen zu übertragen, während die gleichartigen Versuche bei Fröschen, wie es scheint, nur bei Verwendung großer Trypanosomenmengen Erfolg haben. Das Froschtrypanosom ist leicht kultivierbar. Es schreitet gewöhnlich auch schon im Deckglaspräparat zu lebhafter Vermehrung. Die Kulturformen sind ungemein vielgestaltig. Crithidienstadien herrschen vor.

Trypanosoma inopinatum (Ed. et Et. Sergent 1904) ist in Nordafrika und Portugal bei Fröschen gefunden worden. In seiner Entwicklung bewahrt es auch in den größten Formen die typische Trypanosomengestalt. Es ist beträchtlich kleiner als das Trypanosoma rotatorium. Nach *Brumpt* ist es für europäische Frösche häufig pathogen. Übertragen wird es nach *Billet, Brumpt* und *França* durch Helobdella algira. *Brumpt* hat die auffällige Angabe gemacht, daß die Infektion bei diesem Egel auch auf die Nachkommenschaft übergeht.

Auch beim Trypanosoma inopinatum sind eine Reihe von Entwicklungsformen ursprünglich als besondere Arten beschrieben worden.

Aus Kröten sind u. a. beschrieben: Trypanosoma Bocagei (França 1911) (Afrika, Asien), das den blattartigen Formen des Frosch-Trypanosoma ähnlich ist; Trypanosoma Chattoni (Mathis & Leger 1911) (Tonkin), das den Riesenformen des Trypanosoma rotatorium gleicht.

Auch aus Schwanzlurchen sind Trypanosomen bekannt: Trypanosoma diemyctuli (Tobey 1906) aus einem amerikanischen Molch; Trypanosoma tritonis (Ogawa 1913) aus einem japanischen Molch.

Bei Schlangen sind gefunden: Trypanosoma erythrolampri (Wenyon 1909) (Amerika); Trypanosoma clozeli (Bouet 1909) (Westafrika); Trypanosoma primeti (Mathis & Leger 1909) (Tonkin). Andere Formen sind aus der schwarzen Speischlange und aus Puffottern bekannt. Es handelt sich zumeist um ziemlich große Flagellaten, die teils den großen Formen des Trypanosoma inopinatum gleichen, teils Ähnlichkeiten mit den jungen Formen des Frosch-Trypanosoma aufweisen.

Aus Eidechsen sind ebenfalls zahlreiche Arten bekannt, sämtlich aus tropischen Gegenden. Erwähnt seien: das Trypanosoma leschenaultii (Robertson 1908), das Trypanosoma platydactyli (Catouillard 1909), das erstere in Ceylon, das letztere in Nordafrika bei Geckoarten vorkommend, mit im allgemeinen spindelförmiger Gestalt, spitz ausgezogenem Hinterende und kräftig entwickelter undulierender Membran. Aus Riesenechsen ist beschrieben Trypanosoma varani (Wenyon 1909), das sich mehr den Blattformen der Frosch- und Kröten-Trypanosomen nähert.

Bei Schildkröten sind bekannt geworden: Trypanosoma damoniae und das auch in seiner Entwicklung genauer erforschte Trypanosoma vittatae (Robertson 1908). Es wird durch einen Egel, eine Glossosiphonia-Art, übertragen. Die Entwicklung in letzterem scheint keine wesentlichen Verschiedenheiten gegenüber der der Fisch- und Frosch-Trypanosomen zu bieten.

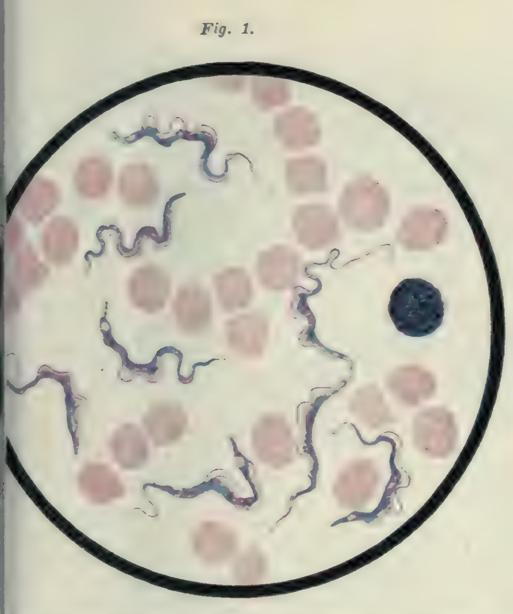
Die Panzerechsen sind ebenfalls häufig mit Trypanosomen infiziert. Von einiger Wichtigkeit ist das im Nilkrokodil vorkommende Trypanosoma Grayi (Novy). Entwicklungsformen dieses Trypanosoma in Form von plumpen und von auffallend schlanken Crithidien mit großem stäbchenförmigem, quergestelltem Blepharoplasten finden sich sehr häufig im Darm der Schlafkrankheitsfliege, Glossina palpalis, und sind, so lange man den Zusammenhang mit dem Krokodiltrypanosoma nicht kannte, als reine Darmschmarotzer dieser Fliege betrachtet worden.

Nach *Minchin* u. a. sollen sie Zysten bilden und so auf neue Fliegen übertragen werden. *Kleine* und *Taute* haben zweifelsfrei erwiesen, daß sie mit dem schon früher von der deutschen Schlafkrankheitsexpedition im Krokodil nachgewiesenen Trypanosoma in Zusammenhang stehen. Die Blutform des Trypanosoma hat eine Länge von 90 μ, eine Breite von 6—7 μ. Das Protoplasma zeigt im Vorderende deutliche Streifung. Der große runde Kern und der ebenfalls rundliche Blepharoplast liegen nahe beieinander im hinteren Drittel des Körpers.

III. Trypanosomen der Vögel.

Vogeltrypanosomen sind zuerst von *Danilewsky* 1888 genauer studiert und beschrieben worden. Sie kommen in allen Zonen der Erde bei zahlreichen Vogelarten vor, insbesondere sind Raubvögel und Sperlingsvögel häufig infiziert. Durch die Arbeit *Schaudinns* „Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaeta“ (1904), in der ein Zusammenhang des Trypanosoma aus dem Steinkauz mit dem beim gleichen Vogel sich findenden Blutzellparasiten Halteridium und Leukozytozoon angenommen wurde, ist die Aufmerksamkeit zahlreicher Forscher auf die Trypanosomen der Vögel gelenkt worden. Wir müssen uns hier auf die Angabe beschränken, daß nach späteren Untersuchungen (*Novy & Mac Neal, Minchin* und *Woodcock, v. Schuckmann* und *Wernicke, Nöller)* die Annahme *Schaudinns* als nicht zurechtbestehend aufzufassen ist. Über die Entwicklung der Vogeltrypanosomen im Vogelblut ist verhältnismäßig wenig bekannt, ebenso ist der Überträger und die Art der Übertragung noch in Dunkel gehüllt. Im Vogelblut sind die Trypanosomen gewöhnlich nur sehr spärlich nachweisbar, lassen sich aber häufig auch da, wo der mikroskopische Nachweis nicht gelingt, auf Blutagar züchten. Die Infektion der Vögel erfolgt wahrscheinlich schon in frühester Jugend, und es mag dies der Grund dafür sein, daß man akute Vermehrungsstadien selten zu Gesicht bekommt. Bei erwachsenen Vögeln sind Trypanosomen häufiger im Knochenmark zu finden. Nach *Minchin* und *Woodcock* findet überhaupt die Vermehrung — wenigstens beim Trypanosoma des Steinkauzes (Athene noctua) — im Knochenmarksgewebe statt. Sie unterscheiden hiebei 3 Formen: die kleine Spindelform, schlanke

Fig. 1.



panosoma gambiense in Punktionsflüssigkeit aus Drüsen.

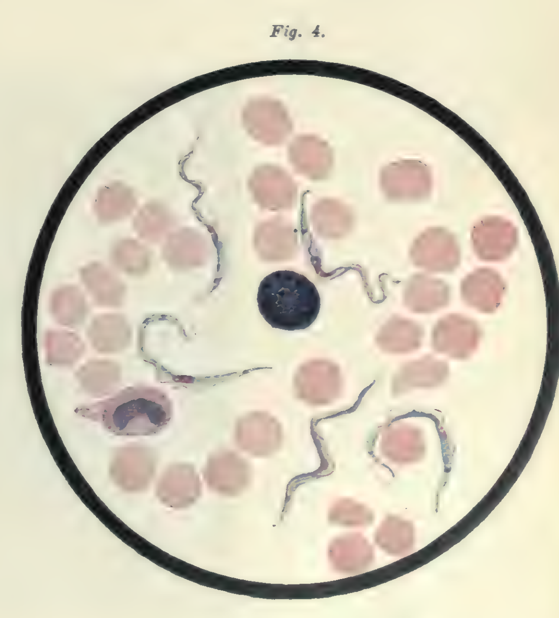
Fig. 2.

Trypanosoma gambiense im Blut.

Fig. 3.

Trypanosoma Lewisi. Teilungsformen.

Fig. 4.



Hamster-Trypanosomen im Blut.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fig. 1.



Afrikanische Flußniederlassung, ein Hauptstandort der Glossinen.

Fig. 2.



Brutplatz der Glossinen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fig. 1.

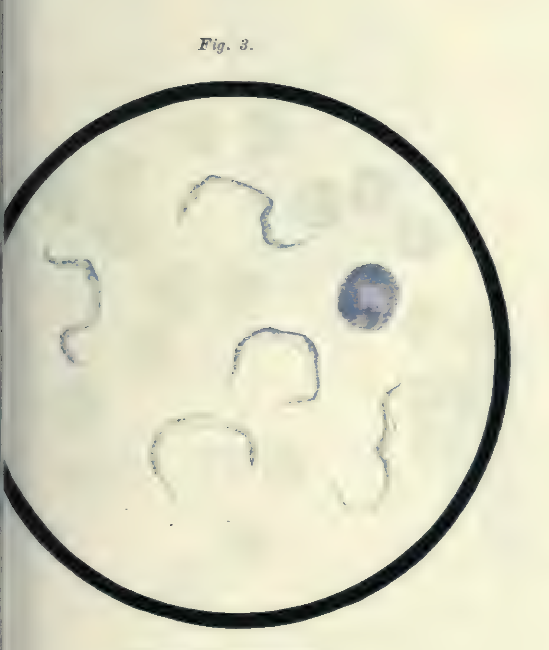
Trypanosomen im Fischblut.

Fig. 2.



Trypanosomen aus Vogelblut.

Fig. 3.



Hamster-Trypanosomen.
Färbung mit Borax-Methylenblau.

Fig. 4.



Trypanosoma ingens (nach *Bruce*).

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

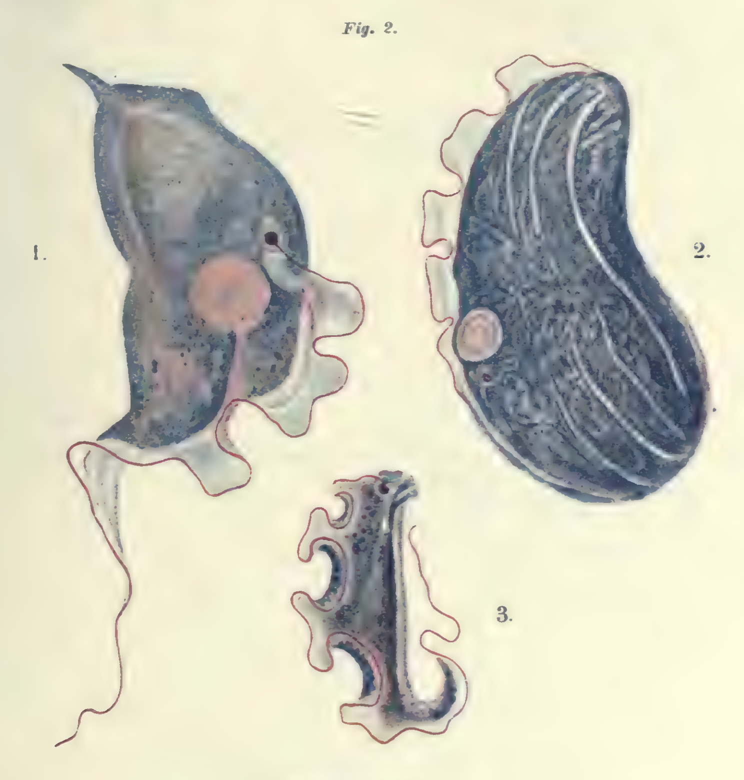


Fig. 1.



Teilungsformen des Trypanosoma Lewisi aus Drüsen.

Fig. 2.



Froschtrypanosomen.
1. u. 2. Trypanosoma costatum (var. I u. II). 3. Trypanosoma rotatorium.
(Nach *Athias* u. *França*.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Fig. 1.

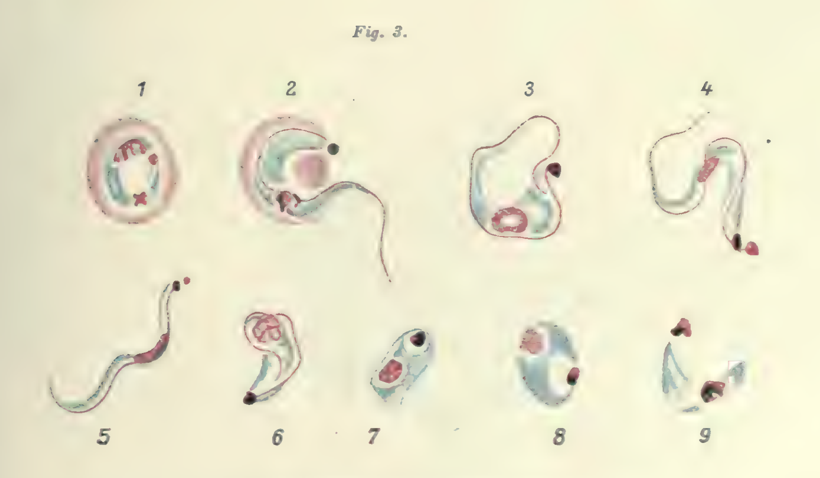
♂ ♀

Conorhinus megistus ($^1/_1$ Gr.).

Fig. 2.

Längsschnitt durch einen quergestreiften Muskel eines mit Trypanosoma Cruzi infizierten Meerschweinchens.

Fig. 3.



Trypanosoma Cruzi (Chagas-Krankheit).

1 Vollständig im Blutkörperchen eingschlossener Parasit, ohne Geißel und undulierende Membrau.
2 Teilweise eingeschlosssener Parasit.
3 Weiblicher freier Parasit
4 Männlicher „ „
5 Junger „ „
6—9 Parasiten in Vorbereitung für die Schizogonie.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



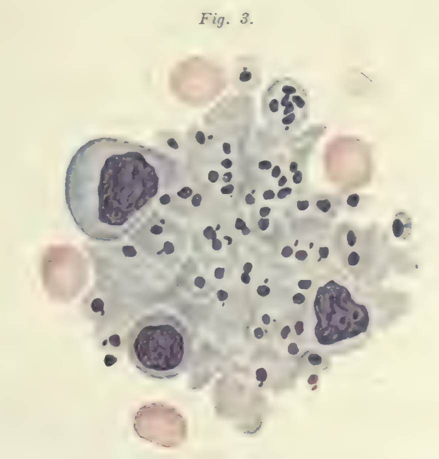
Fig. 1.

Kala-Azar-Parasiten. *Leishman-Donovan*sche Körperchen aus Milzsaft.

Fig. 2.

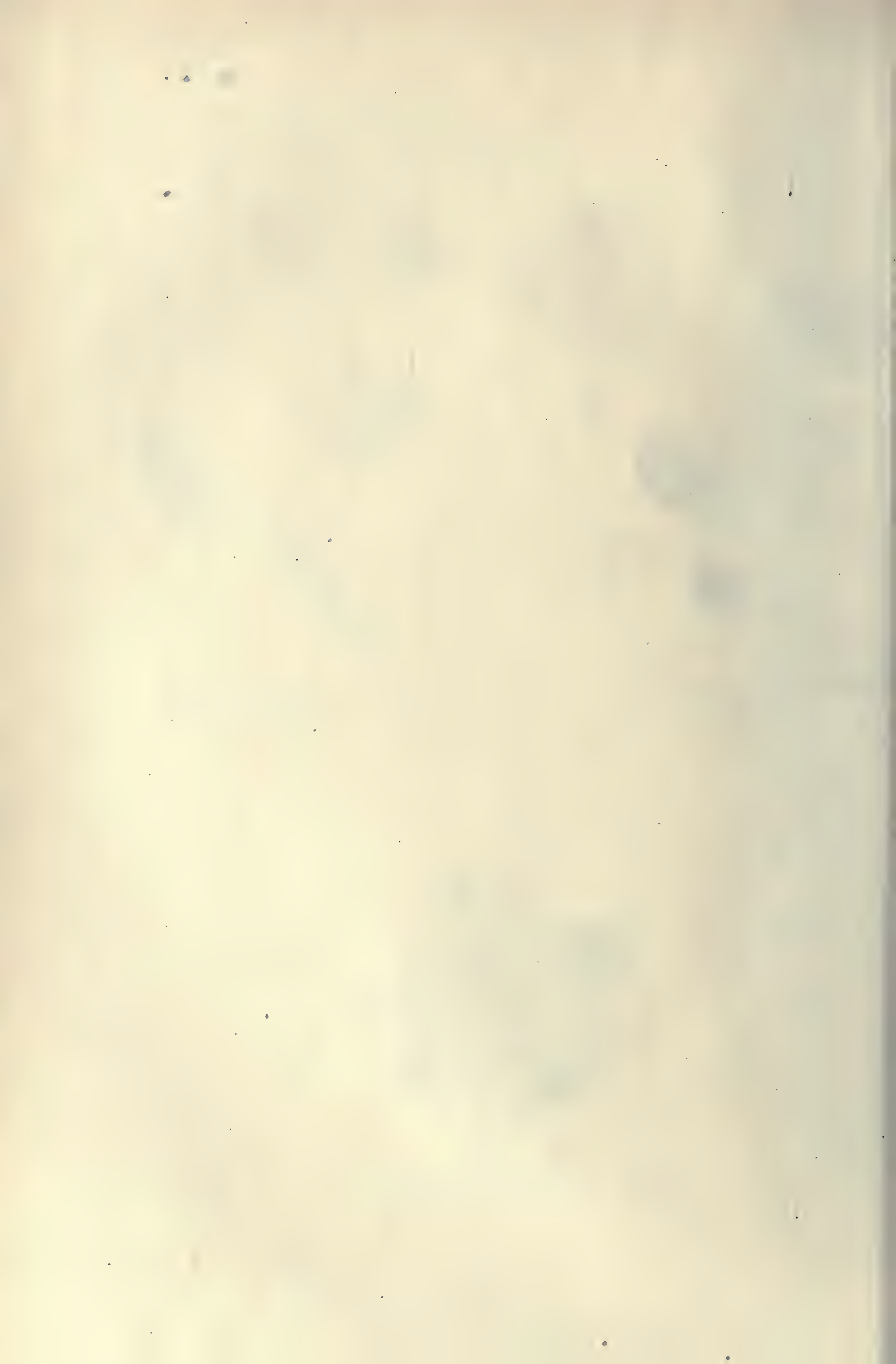
Flagellatenformen der Kala-Azar-Parasiten aus Kultur.

Fig. 3.



Milzausstrich bei Kala-Azar. Färbung nach *Leishman*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



mittelgroße Trypanosomen und große Formen, die auseinander hervorgehen. Im Blut finden sich ihrer Angabe nach Trypanosomen in einer Zahl, die einen mikroskopischen Nachweis ermöglicht, nur im Sommer, und zwar in Form kurzer breiter Spindeln. Nur diese Form ist anscheinend zur Entwicklung im Überträger befähigt. Die Überträger der Vogeltrypanosomen sind aber, wie erwähnt, noch nicht mit Sicherheit bekannt. Nach *Schaudinn* sollten es Stechmücken sein (Culex pipiens). *Woodcock* konnte in der Tat in gezüchteten Culexweibchen, die er an Steinkäuzen saugen ließ, eine Vermehrung der aufgenommenen Trypanosomen in Crithidienform feststellen. Aus diesen Crithidien entwickelten sich schon nach wenigen Tagen wieder Trypanosomen, und zwar teils auffallend lange, bandartige, mit langem Kern versehene, teils kurze Formen, die sich an der Wand des Magens ansetzten und demzufolge eine freie Geißel nicht mehr besaßen. Eine Übertragung dieser Trypanosomen auf neue Vögel ist nicht geglückt.

Eine Züchtung der Vogeltrypanosomen gelingt in den meisten Fällen auf dem Blutagar von *Novy* und *Mac Neal* ohne Schwierigkeit. Sie wachsen auch im einfachen Blutpräparat zwischen Objektträger und Deckglas. Zuweilen geschieht das sogar, wenn das Blut mikroskopisch scheinbar Trypanosomen nicht enthält (*M. Mayer*).

In der Unterscheidung der Arten besteht noch wenig Klarheit. *Danilewsky* beschrieb die ersten von ihm bei Vögeln gefundenen Trypanosomen unter dem Namen Trypanosoma avium. Er fand sie bei Blauraken und beim Waldkauz. Erwähnt seien von den zahlreichen, später als besondere Arten aufgefaßten Trypanosomen die folgenden:

Trypanosoma noctuae (*Schaudinn* 1904) aus dem Steinkauz Athene noctua. *Minchin* und *Woodcock* unterscheiden an diesem Trypanosoma 4 Entwicklungsstadien, die oben besprochen wurden.

Ein im Waldkauz Syrnium aluco vorkommendes Trypanosoma beschrieb *Laveran* als Trypanosoma avium em. *Laveran*. *Nöller* nannte denselben Parasiten, den *M. Mayer* zu Halteridiumformen des gleichen Vogels in Beziehung brachte, Trypanosoma syrnii. Beim Fichtenkreuzschnabel fand *Nöller* ein Trypanosoma, das er Tryp. loxiae nannte. Es zeichnet sich dadurch aus, daß in der Nähe des Kerns im Protoplasma ein feines stäbchenartiges Gebilde nachweisbar ist. Ganz ähnliche Trypanosomen hat *Nieschulz* später bei zahlreichen Singvögeln, die er auf der biologischen Station in Helgoland untersuchte, gefunden. Aus den Finken beschrieb *Woodcock* 1910 das Trypanosoma fringillinarum, mit ähnlichen Entwicklungsformen, wie sie oben beim Flagellaten des Steinkauzes erwähnt sind. Aus dem Reisfinken Padda oryzivora ist das Tryp. paddae bekannt, das *Thiroux* auf andere Reisfinken sowohl bei Verwendung von Blut wie auch von Kulturmaterial übertragen konnte. Es wurden dabei auch Teilungsformen im Blut beobachtet.

Bei tropischen Vögeln aller Arten sind Trypanosomen stark verbreitet, bei Raubvögeln ebenso wie bei Hühnervögeln (Haushuhn, Feldhuhn), bei Fasanen, Sperlingsvögeln und Reihern. Wahrscheinlich gibt es kaum eine Vogelart, die gänzlich frei von Trypanosomen ist. Meist beziehen sich die Beschreibungen auf einzelne Befunde. Über die Entwicklung im Blut oder im etwaigen Überträger ist näheres nicht bekannt.

Übersicht über die wichtigsten pathogenen

(Nach *Knuth* und *du Toit*,

Gruppe Nr.	Art der Übertragung	Entwicklung in der Fliege	Hauptvertreter der Gruppe		Synonyme resp. nahe verwandte „Arten"		Erreger welcher Krankheit?
I	Durch den Koitus	—	T. equiperdum	*Doflein*, 1902			Beschälseuche oder Dourine
					T. equi	*Blacklock & Yorke*, 1913	„
							Murrina
II	Mechanisch, wahrscheinl. durch nicht stech. Flieg. (Musca ?)	—	T. hippicum	*Darling*, 1910			
					T. venezuelense	*Mesnil*, 1910	Desrengadera
III	Mechanisch, wahrscheinl. durch Stechfliegen (Tabanus, Stomoxys)	—	T. equinum	*Voges*, 1901			Mal de Caderas
IV	Mechanisch durch Stechfliegen (Tabanus, Haematopota, Stomoxys usw.)	—	T. Evansi	*Steel*, 1885			Surra
					T. Evansi var. mborii	*Laveran*, 1904	Mbori
					T. soudanense	*Laveran*, 1907	El Debab
					T. elephantis	*Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie*, 1909	—
					T. annamense	*Laveran*, 1911	(Surra)
					T. dromedarii	*Pricolo*, 1912	—
					T. berberum	*Ed. et Et. Sergent & Lhéritier*, 1912	(El Debab)
					T. marocanum	*Ed. Sergent, Lhéritier & Belleval*, 1915	—
V	Durch Glossina palpalis, tachinoides, longipalpis, morsitans usw. und mechanisch d. Stomoxys usw.	Entwicklung nur im Rüssel	T. vivax	*Ziemann*, 1905			
					T. Cazalboui	*Laveran*, 1906	Souma
					T. angolense	*Broden* (1906?)	
					T. bovis	*Kleine*, 1910	
					T. caprae	*Kleine*, 1910	
					T. uniforme	*Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie*, 1911	

Trypanosomen des Menschen und der Säugetiere.
etwas abgeändert.)

Bei welchen Tieren?	Verbreitung der Krankheit	Größe des Erregers in μ		Besondere Merkmale	Freie Geißel	Pathogenität
		Länge	Breite			
Pferde und Esel	Europa, Asien, Nordafrika, Amerika	24—28	Bis 2·6	Monomorph; Hinterende zuweilen gespalten	Stets vorhanden	Auf alle Versuchstiere übertragbar (manchmal jedoch schwer)
,,	Nordafrika	14—36		Dimorph: bei den kleinen Formen Kern in „Hinterendstellung"	Bei den kleinen Formen fehlend oder ganz kurz	,,
Maultiere und Pferde	Zentralamerika	16—28	1·5—3	Monomorph; Kern ziemlich weit hinten	Stets vorhanden (nach *Darling* zuweilen fehlend)	Auf alle Versuchstiere übertragbar
Equiden, Hunde und wildlebende Tiere	Venezuela	18—30	ca. 1·7	Ist dem T. Evansi sehr ähnlich	Stets vorhanden	,,
Hauptsächlich Pferde	Tropisches Südamerika	22—26	1—2	Monomorph; Blepharoplast sehr klein oder fehlend	,,	,,
Equiden, Kamele, Elefanten, Hunde usw.	Asien, Nordafrika	18—35	1·5—2·5	Monomorph; ziemlich lebhaft beweglich	,,	,,
Kamele und Pferde	Nördliches äquatoriales Afrika	18—35	1·5—2·5	Morphologisch identisch mit T. Evansi	,,	,,
,,	Nordafrika	18—35	1·5—2·5	,,	,,	,,
Elefanten	Uganda	ca. 18		Ähnlich dem T. soudanense	,,	,,
Pferde (Rinder, Hunde)				Morphologisch identisch mit T. Evansi	,,	,,
Kamele	Nordafrika			Identisch mit T. soudanense	,,	,,
Pferde usw.	,,				,,	
Pferde	Marokko				,,	
Rinder, Equiden, Schafe, Ziegen, Antilopen	Das ganze tropische Afrika	18—30	2—3	Monomorph; außerordentlich beweglich	Stets vorhanden, kräftig entwickelt	Auf die kleinen Versuchstiere nur selten übertragbar
,,	,,	ca. 21	1·5	,,	,,	,,
,,	Angola	ca. 21	1·5	Identisch mit T. Cazalboui	,,	
Rinder	Deut.-Ostafrika	ca. 21·5	1·8	Monomorph; außerordentlich beweglich	,,	Soll nur auf Rinder und Ziegen übertragbar sein
Ziegen, Schafe, Rinder, Antilopen	Ostafrika und Nyasaland	ca. 27	3	Soll größer u. plumper sein als T. Cazalboui	,,	Auf kleine Versuchstiere nur selten übertragbar
,,	Uganda	12—19	1·5—2·5	Kleine Varietät des T. vivax	,,	,,

Gruppe Nr.	Art der Übertragung	Entwicklung in der Fliege	Hauptvertreter der Gruppe		Synonyme resp. nahe verwandte „Arten"		Erreger welcher Krankheit?
VI	Durch Glossina palpalis, tachinoides, longipalpis, morsitans usw. und mechanisch d. Stomoxys usw.	Entwicklung im ganzen Verdauungstraktus vom Enddarm bis zum Rüssel.	T. dimorphon	*Laveran & Mesnil*, 1904			
					T. congolense	*Broden*, 1904	„Paranagana"
					T. nanum	*Laveran*, 1905	
					T. confusum	*Montgomery & Kinghorn*, 1909	
					T. pecorum	*Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie*, 1910	
					T. Montgomeryi	*Laveran*, 1911	
					T. Frobeniusi	*Weißenborn*, 1911	
					T. somaliense	*Martoglio*, 1911	Ghindii
					T. cellii	*Martoglio*, 1911	Gobiat
					T. simiae	*Bruce, Harvey, Hamerton, Davey & Lady, Bruce* 1912	
					T. ignotum	*Kinghorn & Yorke*, 1912	
VII	Durch Glossina morsitans, palpalis, brevipalpis, pallidipes, longipennis usw.	Entwicklung i. Darm u. Speicheldrüsen	T. Brucei	*Plimmer & Bradford*, 1899			Ngana
					T. togolense	*Mesnil & Brimont* 1909	
					T. multiforme	*Kinghorn & Yorke*, 1912	
					T. ugandae	*Stephens & Blacklock*, 1913	
	„	Entwicklung i. Darm und Rüssel	T. Pecaudi	*Laveran*, 1907			Baleri
	„	Entwicklung i. Darm u. Speicheldrüsen	T. rhodesiense	*Stephens & Fantham*, 1910			„
	Durch Glossina palpalis, morsitans usw.	Entwickl. in Darm u. Speicheldrüsen	T. gambiensi	*Dutton*, 1902			Schlafkrankheit
					T. rovumense	*Beck & Weck*, 1913	„
					T. nigeriense	*Macfie & Gallagher*, 1913	„

Bei welchen Tieren?	Verbreitung der Krankheit	Größe des Erregers in µ		Besondere Merkmale	Freie Geißel	Pathogenität
		Länge	Breite			
Equiden, Wiederkäuer, Schweine, Hunde	Äquatorial- und Ostafrika	12—25	1—2	Dimorph; kommt bei der Bewegung kaum vorwärts	Fehlend od. ganz kurz	Meerschweinchen und Ratten sind zuweilen refraktär
Equiden, Wiederkäuer, Kamele, Schweine, Hunde	„	10—24	1·5—3	Dimorph	„	„
Equiden und Wiederkäuer	„	10—16	1—2·5	Soll monomorph sein	„	In der Regel auf kleine Versuchstiere nicht übertragbar
				Identisch mit T. dimorphon	„	
				Identisch mit T. dimorphon + congolense	„	
Rinder	Rhodesia	10—20	3—3·75	Breiter als T. congolense	„	
Pferde usw.	Togo	10—15	bis 3·4	Identisch m. T. congolense	„	Meerschweinchen und Ratten sind refraktär
Rinder, Pferde, Kamele, Schafe	Somaliland				„	Kaninchen und Mantelpaviane sollen refraktär sein
Rinder, Schafe, Ziegen	„				„	Hunde, Mantelpaviane, Ratten u. Mäuse sollen refraktär sein
Affen, Ziegen, Schweine, Schafe, Warzenschweine	Nyassaland	14—24	1—2·75	Monomorph	„	Rinder, Antilopen, Paviane, Hunde, Meerschweinchen, Ratten u. Mäuse sind refraktär
„	Rhodesia			Identisch mit T. simiae	„	„
Alle Haussäugetiere	Östl. u. südöstl. Afrika	18—38	1·5—4	Dimorph. Kernhinterendformen	Bei den großen Formen vorhanden, bei den kleinen fehlend	Übertragbar auf alle Versuchstiere außer auf Paviane
„	Togo u. Nachbarländer			„	„	„
Antilopen	Rhodesia	10·5-33·5		Ähnlich T. gambiense	„	Nicht übertragbar auf Meerschweinchen
Alle Haussäugetiere	Uganda	13—38		Wie T. Brucei	„	Wie T. Brucei
„	Nördl. äquator. Afrika	14—35	1·5—4	Wie T. Brucei	„	Wie T. Brucei
Mensch, Haustiere und Antilopen	Rhodesia	12—39		Wie T. Brucei	„	Wie T. Brucei
Mensch	Das ganze tropische Afrika	13—33	1·5—2	Dimorph	„	Auf alle Versuchstiere übertragbar
„	Rovuma-Fluß			Wahrsch. identisch mit T. rhodesiense	„	„
„	Nigeria			Identisch mit T. gambiense	„	Soll weniger virulent für den Menschen sein

Literatur.

Rabinowitsch und *Kempner,* Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 30, 1899.
Martini, Vergleichende Beobachtungen über Bau und Entwicklung der Tsetse- und Rattentrypanosomen. Festschrift für *R. Koch.* Jena, G. Fischer, 1903. — Trypanosomenkrankheiten und Kala-azar. Jena, G. Fischer, 1907.
v. Prowazek, Studien über Säugetiertrypanosomen. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 22, 1905.
Schilling, Über Tsetsefliegenkrankheit (Surra, Ngana) und andere Trypanosen. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 7, 1903.
Bruce, Preliminary Report on the Tsetsefly disease or Ngana in Zululand. Ubombo 1895 u. 1896. — Proceedings of the Royal Society. London 1909, 1910 u. 1911.
Elmassian, Conférence faite au conseil nationale d'hygiène, 19. Mai 1905. Assuncion 1901. Annales de l'Institut Pasteur, April 1903.
Novy and *Mc Neal,* Contributions to medical research 1903. — Journ. of inf. diseases. Vol. 1, 1904. — On the tryp. of birds. Ibid., Vol. 2. — The cultivation of the surra trypanosoma. Journ. of the american medical association, 1904.
Theiler, A new trypanosome. Journ. of comp. path. and therap., Vol. 14, 1903.
Novy, Tryp. of tsetse fly. Journ. Inf. Diseases, 1906.
Zupitza, Beitrag zur Kenntnis der Vogel- und Fischtrypanosomen. Beihefte zum Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 13.
Minchin, Proc. Royal Soc. 1905, Bd. 76.
Stuhlmann, Arb. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 26, 1907.
Minchin und *Thomson,* Quart. Journal of Microsc. Sc., 1915.
Nöller, Die Übertragungsweise der Rattentrypanosomen. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 25 und 34.
Zwick, Beschälseuche, Handbuch der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 7, 1913.

56. VORLESUNG.

Kokzidienkrankheiten.

Die Kokzidien. *Morphologie und Biologie.*

Kokzidien kommen als Krankheitserreger bei fast allen Klassen der Wirbeltiere und auch bei Insekten und Mollusken vor. Sie sind Schmarotzer der Zellen oder Kerne, in denen sie den größten Teil ihrer Entwicklung vollführen. Mit Vorliebe befallen sie die Epithelzellen des Darmes und der mit ihm zusammenhängenden großen Drüsen; aber auch in den Geschlechtsorganen werden sie angetroffen.

Die Kokzidien sind rundliche oder ovale Sporozoen, die sehr mannigfaltige Formen aufweisen. Man trifft in einem infizierten Organismus kleine wurmförmige Individuen, andere größere von ovaler oder kugeliger Gestalt, einkernige, mehrkernige und vielkernige Gebilde, winzige Flagellatenformen usw. Entgegen der lange Zeit herrschenden Ansicht, daß als reife Kokzidien die einkernigen Schizonten anzusehen seien, stellen die Individuen von Würmchengestalt, die man als Merozoiten oder Sporozoiten bezeichnet, die typischen Kokzidien dar. Nur diese bleiben längere Zeit, oft tage- oder wochenlang, unverändert, alle anderen Stadien befinden sich in einem ständigen Wechsel *(Reichenow)*. Die Fortpflanzung geschieht teils durch Teilung (Schizogonie), teils durch geschlechtliche Formen. Der Generationswechsel geht meist dem Wirtswechsel parallel.

Als Beispiel eines solchen doppelten Entwicklungskreislaufes ist in Fig. 128 die Entwicklung des Coccidium Schubergi s. Eimeria Schubergi, eines im Darm des Tausendfußes (Lithobius forficatus) vorkommenden Parasiten wiedergegeben. Die jungen Sporozoiten, die sich aus den geschlechtlichen Formen nach der Befruchtung entwickelt haben, dringen in die Epithelzellen ein und wachsen dort zu rundlichen Kugeln heran, in denen sich durch Teilung junge Parasiten bilden. Von diesen kann die Infektion neuer Epithelzellen mit nachfolgender Vermehrung durch Teilung ausgehen, oder ein Teil der Schizonten dringt in die Epithelzellen ein, und es findet dann eine Differenzierung in Makro- und Mikrogametozyten statt. Die weiblichen Formen werden befruchtet und verwandeln sich dann in Oozysten. Der Kern teilt sich; es entstehen Sporoblasten, und aus ihnen entwickeln sich die jungen Sporen, die sich dann in Sporozoiten verwandeln, um nun aufs neue den ungeschlechtlichen oder geschlechtlichen Entwicklungsgang durchzumachen. Im Entwicklungskreislauf dieser Protozoen kommen Organellen in Form von Geißeln bei den Mikrogameten vor. Es läßt sich nämlich bei den männlichen Formen eine Geißelwurzel und ein Basalkörperchen erkennen.

Die Kokzidien ernähren sich meist durch Osmose. Bei ihrem Wachstum in den Zellen oder deren Kernen erzeugen sie Reizwirkungen auslösende Stoffe, die zu einer Vergrößerung der Wirtszellen führen.

Diesem Stadium der Vergrößerung der Zellen folgt, sobald die Parasiten eine gewisse Größe überschritten haben, sehr bald der Zerfall. Der Kern degenerirt, und das Plasma wird von den Parasiten zerstört.

Nach der Zahl der Sporen werden die Kokzidien in 4 Familien eingeteilt:

1. Familie: Disporea mit 2 Sporen,
2. „ Tetrasporea mit 4 Sporen.
3. „ Polysporea mit zahlreichen Sporen.
4. „ Asporea mit vielen nackten Sporozoiten in der Zyste.

Für die Färbung der Kokzidien eignen sich besonders die Hämatoxylinfarbstoffe in Form des Eisenhämatoxylins nach *Heidenhain* oder des Hämalauns nach *Meyer*. Auch Safranin ist eine für diese Zwecke brauchbare Farbe. Für die Untersuchung von Schnittpräparaten empfiehlt es sich, die Härtung der Organe in Sublimatalkohol (2 Teile konzentrierte wässerige Sublimatlösung + 1 Teil Alcohol absolut. mit einem Zusatz von Eisessig) vorzunehmen oder das Material mit starker *Flemming*scher Lösung (15 Teile 1proz. Chromsäure + 4 Teile 2proz. Osmiumsäure + 1 Teil Eisessig) vorzubehandeln.

Pathogenität. Kokzidien trifft man sehr häufig als Krankheitserreger bei Tieren. Von den Haustieren ist nur beim Schwein und beim Pferd das Vorkommen von Kokzidiose noch nicht erwiesen. Praktisch am wichtigsten sind die Kaninchenkokzidiose, die als „rote Ruhr“ bezeichnete Kokzidiose der Rinder und die Kokzidiose der Schafe und Ziegen. In weiter Verbreitung trifft man Kokzidien ferner bei Katzen und Hunden, Mäusen, Maulwürfen und auch bei Vögeln und Fischen. Auch beim Menschen sind Kokzidien als Erreger von Krankheitszuständen wiederholt hingestellt worden.

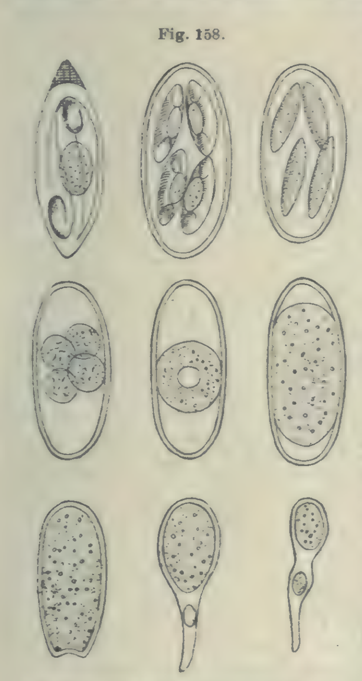
Man trifft die gleichen Kokzidien, die gelegentlich zu pathologischen Prozessen führen, in spärlicher Zahl bei anderen Tieren derselben Art als harmlose Schmarotzer an und kann deshalb eigentlich nicht zwischen pathogenen und apathogenen Kokzidien unterscheiden. Man muß annehmen, daß das Auftreten von Krankheitserscheinungen davon abhängt, ob örtliche Verhältnisse die Aufnahme besonders zahlreicher Oozysten und infolgedessen einen besonderen Parasitenreichtum bei einem Wirte verursachen *(Reichenow)*. Die Wirkung der Parasiten auf den Wirt ist eine rein mechanische; zur Annahme besonderer toxischer Wirkungen fehlen alle Anhaltspunkte.

Kaninchenkokzidiose. Die **Kaninchenkokzidiose** herrscht in manchen Züchtereien enzootisch und befällt dann fast jedes neugeworfene Tier. Der Parasit, der den Namen Eimeria Stiedae *(Lindemann)* führt, wird durch Futter übertragen, das durch die Entleerungen infizierter Kaninchen verunreinigt ist. Bei jungen Tieren verläuft die Krankheit in der Regel akut unter Fieber und Diarrhoe. Die Tiere magern ab, sind ikterisch und gehen häufig an der Infektion zugrunde. Man findet dann eine vergrößerte Leber mit zahlreichen kleineren und größeren grauweißen Knötchen, die sich mehr oder minder scharf vom gesunden Lebergewebe abheben. Sie sind in zerfallenes Lebergewebe eingebettet und von entzündlichen Reaktionsprodukten umgeben. Der Inhalt der Knoten kann bei längerem Bestande der Krankheit ausgestoßen werden. Es kommt in diesem Falle zur Vernarbung, wobei das unter dem Einflusse der

Kokzidieninfektion neugebildete Bindegewebe sehr bald schrumpft. Am Darm, besonders am Blinddarm, lassen sich die Infektionsherde an dem Vorhandensein von weißlichen Stellen schon mit bloßem Auge erkennen. In der Umgebung der *Lieberkühn*schen Drüsen trifft man entzündliche Infiltrate. Die Epithelzellen sind in großer Ausdehnung infiziert und verfallen der Nekrobiose. Wenn die Krankheit zur Abheilung gekommen ist, finden sich nur noch Oozysten im Epithel des Blinddarmes, in der Gallenblase und in der Leber. Nach *Metzner* sollen die Kokzidien bei Kaninchen auch in das submuköse Gewebe des Dünndarmes, des Coecums und des Kolons eindringen.

Die Infektion geht so vor sich, daß zunächst die jungen freiwerdenden Sporozoiten (Sichelkeime) in die Epithelzellen eindringen und dort in ähnlicher Weise heranwachsen, wie es für das Coccidium Schubergi beschrieben ist. In den Zellen des Darmes und der Leber erfolgt eine Differenzierung der herangewachsenen ovalen Kokzidien in Makro- und Mikrogametozyten. Sobald enzystierte Sporozoiten in den Magendarmkanal der Kaninchen gelangen, werden die Zysten zunächst aufgelöst. Nachdem sich der Kern des Makrogameten durch Reduktionsteilung verdoppelt hat, wird er von dem Kern des frei beweglichen Mikrogameten befruchtet. Aus den Makrogameten entstehen die grünlich glänzenden, ovalen Oozysten, deren Größe erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Auch Dauerformen werden von dieser Kokzidienart gebildet. Die Sporenbildung (Fig. 158) erfolgt nicht im Darm oder in der Leber des Kaninchens, sondern außerhalb des Kaninchenkörpers und umfaßt also den ektogenen Entwicklungskreislauf. Es bilden sich 4 Sporoblasten und in jedem von ihnen 2 enzystierte Sporozoiten, die dann nach Auflösung der Zyste im Magen und Darm von Kaninchen wieder aufs neue in Epithelzellen oder Leberzellen eindringen. Da der Entwicklungskreislauf der Darm- und Leberkokzidien gleich ist, werden beide von den meisten Forschern für identisch gehalten.

Fig. 158.



Oozysten- und Sporenbildung von Coccidium cuniculi aus der Leber eines Kaninchens. (Nach *Balbiani*.)

Kokzidiose bei Rindern, Schafen und Ziegen.

Die **rote Ruhr der Rinder** wird durch ein Kokzidium hervorgerufen, das Coccidium oviforme s. Eimeria bovis genannt worden ist. Die Krankheit kommt in allen Erdteilen und Ländern vor. Namentlich in der Schweiz ist sie ziemlich weit verbreitet und wurde dort von *Pröger* und *Zürn, Zschokke, Hess* und *Guillebau* näher studiert. In Deutschland trifft man sie besonders in den Marschgebieten Schleswig-Holsteins. Im Dickdarm bilden sich Oozysten, die beim Zugrundegehen der Zellen mit dem Kot nach außen gelangen. In ihnen entstehen nach wenigen Tagen 4 Sporen mit je 2 Sporozoiten. Diese werden mit dem

Futter wieder in den Darm aufgenommen und dringen von dort in die Epithelzellen des Dickdarms ein. Die Erkrankung verläuft akut mit starkem Fieber und führt zu starker Abmagerung der Tiere, geht aber meist in Heilung über.

Die bei der epizootischen Kokzidiose der Schafe und Ziegen vorkommenden Kokzidien sind wahrscheinlich mit der Eimeria bovis identisch.

Geflügelkokzidiose.

Bei **Vögeln,** namentlich Fasanen, kommt eine Kokzidieninfektion vor, der viele junge Tiere unter dem Bilde einer zur Degeneration der Leber und der Nieren führenden hämorrhagischen Enteritis erliegen. *Ströbring* und *Macfadyen, Fantham* und *Hadley* haben die Krankheit näher erforscht. *Silvestrini* und *Rivolta* stellten die gleichen Protozoen (Eimeria avium) als Erreger von Enteritiden auch bei Hühnern, Gänsen, Enten und Truthühnern fest. Auch bei **Kaltblütern** (Fröschen, Salamandern und Fischen) wurden Kokzidien als Krankheitserreger nachgewiesen (*Mor* und *Fiebiger*).

Kokzidienbefunde beim Menschen.

Beim **Menschen** sind, z. B. von *Leuckart, Drechsler, Sattler, Eimer* u. a., in kleinen Geschwülsten und Zysten der Leber und in Epithelzellen des Darmes Kokzidien festgestellt worden. *Eimer* fand solche auch bei Pyothorax. Wenn das gelegentliche Vorkommen dieser Protozoen in inneren Organen des Menschen, an denen gleichzeitig pathologisch-anatomische Veränderungen nachgewiesen wurden, nicht bestritten werden soll, so dürften Kokzidienfunde beim Menschen doch zu den größten Seltenheiten gehören. Nach der kritischen Beurteilung der diesbezüglichen Literaturangaben durch *Dobell*, der sich auch *Reichenow* anschließt, hat es sich bei einem großen Teil der Befunde nicht um Kokzidien gehandelt. Es ist jedenfalls noch nicht einwandfrei bewiesen, daß Erkrankungen des Menschen durch Kokzidien allein hervorgerufen werden können. Nach *Dobell* sollen bei englischen Soldaten, die während des Weltkrieges in den Mittelmeerländern (namentlich auf Gallipoli) stationiert waren, vielfach Kokzidien im Stuhl nachgewiesen worden sein. Der Entwicklungskreislauf der hier in Betracht kommenden Kokzidien ist noch nicht aufgedeckt, sodaß es sich noch nicht entscheiden läßt, ob sie besondere Arten darstellen. Auch bei Hauterkrankungen wollen *Blanchard, Rixfort, Gilchrist* und *Wernicke* im Unterhautbindegewebe Kokzidien mehrfach festgestellt haben.

Literatur.

Braun, Naturgeschichte d. tierischen Parasiten. 5. Aufl., Würzburg, B. Kabitzsch, 1915.
Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Aufl. Jena, Gustav Fischer, 1916.
Doflein u. *Köhler,* Überblick über den Stamm der Protozoen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
Jollos, Kokzidiosen. Ebenda.
Metzner, Untersuchungen an Coccidium cuniculi. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 2, 1903.
Rivolta, Delle cellule oviforme dei villi del cane. Pisa 1877.
Schaudinn, Untersuchungen über den Generationswechsel bei Kokzidien. Zoologisches Jahrbuch, Bd. 13, 1900. — Studien über krankheitserregende Protozoen. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 18, 1902.
Guillebau u. *Hess,* Schweizer Archiv f. Tierheilk., 1893 u. 1894.
Zschokke, Ebenda, 1892.
Ströbring, Beiträge zur Kenntnis einiger Protozoen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 22, 1897.
v. Wasielewski, Untersuchungen über den Bau, die Entwicklung und über die pathogene Bedeutung der Kokzidien. Leipzig, J. A. Barth, 1904.
Reichenow, Die Kokzidien. Handb. d. pathog. Protozoen, Bd. 3, Leipzig, J. A. Barth, 1921.
Dobell, A revision of the coccidia parasitic in man. Parasitology, Bd. 11, 1919.

57. VORLESUNG.

Malaria.

Die Malaria, auch Wechselfieber, Sumpffieber, kaltes Fieber genannt, ist eine durch ihre eigenartigen Fieberzustände auch klinisch wohl charakterisierte chronische Infektionskrankheit, deren Erreger im Blute lebende und in den Blutkörperchen schmarotzende Protozoen sind.

Geschichtliches.

Die Frage nach dem wahren Wesen der Malaria und ihrem Ursprunge war trotz eifrigster Forschungen lange Zeit dunkel; die Krankheit wurde als Folgeerscheinung übler Ausdünstungen sumpfiger Gegenden betrachtet und als „miasmatisch-kontagiös" bezeichnet. Erst im Jahre 1880 wurden die Erreger der Malaria von *Laveran*, einem französischen Militärarzt, im Blute eines Wechselfieberkranken entdeckt. Wenn dieser Forscher auch einige Formen der Parasiten nicht richtig deutete, so kann doch an der Tatsache, daß er zuerst die Malariaparasiten gesehen und als spezifische Erreger dieser Krankheit angesprochen hat, nicht gezweifelt werden. Dies muß ausdrücklich gegenüber den Behauptungen der italienischen Forscher *Celli* und *Marchiafava* festgestellt werden, die für sich Prioritätsansprüche erheben. Der Entdeckung *Laverans* folgten dann sehr bald weitere für die Biologie der Erreger, ihre Vermehrung im Körper und ihre Übertragung auf den Menschen sehr wichtige Ermittlungen. Es wurde festgestellt, daß bei verschiedenen Formen der Malaria auch die Parasiten verschiedene Gestalt besitzen, es wurden weiterhin die näheren Beziehungen der letzteren zu den roten Blutzellen genauer studiert. Die Entdeckung einer besonderen Färbungsmethode von *Romanowsky* und *Ziemann* ermöglichte ein genaues Studium der Morphologie der einzelnen Arten in den verschiedenen Entwicklungsstadien. *Golgi* fand, daß die Periodizität der Malariaanfälle von dem Erscheinen neuer Parasitengenerationen im Blute abhängt.

Die Frage, wie die Malariaplasmodien in den menschlichen Körper eindringen und wie sie auf andere Menschen übertragen werden, blieb vorläufig noch dunkel. Analogieschlüsse, die auf den bei anderen Parasiten tierischer Natur gewonnenen Erfahrungen beruhten, führten schließlich zu der Annahme, daß die Parasiten auch außerhalb des menschlichen Körpers sich in infektionstüchtigem Zustande halten müßten und daß sie, da die Exkrete des Kranken offenbar nicht als Infektionsquellen in Betracht kamen, auf eine besondere Weise aus dem infizierten Körper auf Gesunde übertragen würden. Man hatte nämlich beobachtet, daß die Malariaerkrankungen oft in Häusern oder Stadtteilen gehäuft auftraten. Ferner sah man, daß die Malaria durch kranke Menschen in malariafreie Orte eingeschleppt wurde und sich nun ausbreitete, genau so wie andere Infektionskrankheiten. Man nahm auf Grund epidemiologischer Erfahrungen an, daß blutsaugende Insekten die Überträger der spezifischen Erreger seien, und schuldigte im speziellen die Moskitos an.

Weitere Fortschritte zur Klärung der vorläufig nur hypothetischen Annahme, daß Mücken die Überträger der Krankheit seien, wurden erst durch *Manson* erbracht, der die Vermutung aussprach, daß sich der Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten wahrscheinlich in ähnlicher Weise vollzöge, wie der eines anderen Blutparasiten, der Filaria, als deren Überträger und Zwischenwirte bestimmte Mückenarten schon von ihm festgestellt waren.

Ronald Ross konnte, diesem Gedanken *Mansons* folgend, als Erster im Jahre 1897 bestimmte Entwicklungsformen der Malariaparasiten in der Mücke (Anopheles) nachweisen und damit zeigen, daß tatsächlich eine Weiterentwicklung des Krankheitserregers in der Mücke vor sich geht. Eine restlose Aufklärung dieses Entwicklungsganges gelang ihm bei den menschlichen Malariaparasiten nicht, wohl aber nach jahrelangen emsigen Bemühungen beim Parasiten der Vogelmalaria (Proteosoma) in der Culex-Mücke. Diese Parasiten boten der Untersuchung weniger Schwierigkeiten als die der menschlichen Malaria. *Ross'* Entdeckungen wurden mit Erfolg weitergeführt von italienischen Forschern, unter denen namentlich *Grassi* zu nennen ist. *Grassi* konnte auch die späteren Entwicklungsstadien in der Mücke bei den menschlichen Parasiten in der gleichen Weise verfolgen, wie *Ross* dies für die Vogelmalaria gelungen war. Er bestimmte auch genau die Mückenart, die als Überträger der menschlichen Malaria anzusehen ist. Diese Entdeckungen erfuhren eine Ergänzung durch die von *Mc Callum* beobachtete Befruchtung der Mikrogameten im Menschenblut.

Außer den Namen der genannten Forscher ist in hervorragender Weise noch der *Robert Kochs* mit der Geschichte der Malariaforschung verbunden. *Koch* ist es, dem wir vor allem die scharfe Abgrenzung der einzelnen Parasitenarten, namentlich des Tropenfieberparasiten, und weitere Studien über die epidemiologischen Beziehungen zwischen Mückenausbreitung und Malariaerkrankungen verdanken. Er bewies, daß die Malariaparasiten ausschließlich zwischen Mücke und Mensch zirkulieren und sich nicht etwa auch im Blute von Tieren fortpflanzen können. *Koch* hat sich bekanntlich ferner ganz besonders bei der Ausarbeitung einer zielbewußten Malariaprophylaxe auf Grund der ätiologisch und epidemiologisch gewonnenen Tatsachen unvergängliche Verdienste erworben. Durch die Arbeiten von *Grassi* und *Schaudinn* wurde die Kenntnis der einzelnen Entwicklungsstadien der Parasiten weiter gefördert, sodaß wir die Biologie und Morphologie der Malariaerreger jetzt fast lückenlos übersehen können.

Verbreitung.

Die Malaria ist in den Tropen die häufigst vorkommende und wichtigste Krankheit. Sie ist aber keineswegs auf die Tropen beschränkt. Auch in Europa finden wir Länder, die schwer unter Malaria zu leiden haben. Im nördlichen Europa gilt dies besonders für die russischen Ostseeprovinzen, die Gegend der Pripjetsümpfe und andere sumpfige Gebiete Rußlands, ferner für Südschweden, Flandern und Holland, während England fast ganz malariafrei ist. In Deutschland hatten wir vor dem Kriege nur noch 3 kleinere Herde, und zwar in der Nähe von Wilhelmshaven, in Emden und Umgebung und im Kreise Pleß (Oberschlesien). In den Ländern Mitteleuropas ist die Malaria schon häufiger und weiter verbreitet, so in Südrußland, Ungarn, Siebenbürgen und im Kaukasus. Im südlichen Europa haben wir bereits sehr ausgedehnte und stark durchseuchte Gebiete, zu denen namentlich die istrische Küste, die lombardische Ebene und Teile von Dalmatien, Bosnien, Herzegowina, Serbien, Bulgarien und Rumänien gehören. In Griechenland, Süd- und Mittelitalien haben die wasserreichen Provinzen stark unter der Malaria zu leiden, in Spanien ist namentlich das Delta des Ebro verseucht. Schwer heimgesucht sind besonders auch die Inseln Korsika, Sardinien, Sizilien und Malta.

Afrika ist besonders an den Küsten stark malariaverseucht, auch in den Flußtälern und den Seengebieten trifft man die Krankheit überall. Nur in den trockenen Steppengegenden, in einzelnen besonders hoch gelegenen Gebieten und auf gewissen der Küste vorgelagerten Inseln werden Wechselfieber vermißt. In Asien kennen wir in den südlichen Ländern ausgedehnte Malariaherde, so in Indien, Turkestan, auf dem Malaiischen Archipel, auf den Philippinen und auf Formosa. In Amerika ist die Krankheit besonders stark ausgebreitet an den Küsten des Mexikanischen Golfes, Mittelamerikas und des nördlichen Südamerika. Ebenso ist auf den westindischen Inseln, in Australien und auf den

Inseln des Stillen Ozeans die Malaria wohl überall heimisch und stellenweise stark ausgebreitet.

Was die geographische Verbreitung der einzelnen Fieberarten anbelangt, so ist nach *Ruge* das Tertianfieber an der Peripherie des Gesamtmalariagebietes vorherrschend. Das Tropenfieber nimmt an relativer Häufigkeit nach dem Äquator hin immer mehr zu und spielt in manchen tropischen Gegenden (z. B. Westafrika) weitaus die bedeutungsvollste Rolle. Das Quartanfieber, die seltenste Fieberart, tritt herdweise auf, ohne daß besondere Beziehungen zu den Tropenzonen zu erkennen wären. Weit verbreitet ist die Malaria quartana z. B. im Mittelmeergebiet.

Während des Weltkrieges sind von infizierten indischen, afrikanischen und amerikanischen Truppen viele Tropika-Infektionen auf den europäischen Kriegsschauplätzen verursacht. Der Krieg hat ferner durch die Verschiebung und die Heimkehr zahlloser Soldaten, die auf den verschiedenen Kriegsschauplätzen (Mazedonien, Türkei, Rußland, Flandern) Malaria erworben haben, eine weite Ausbreitung der Infektion in Mitteleuropa zur Folge gehabt. Da die Malariamücken auch bei uns viel weiter verbreitet sind, als man früher allgemein annahm, ist es auch an vielen Orten, die vorher sicher malariafrei waren, zu Neuinfektionen gekommen. Durch die Chininbehandlung ist aber eine Ausheilung der Infizierten gelungen, sodaß die Bildung neuer endemischer Herde wohl nicht anzunehmen ist.

Das gehäufte Auftreten der Malariainfektionen ist von jahreszeitlichen Einflüssen mehr oder weniger abhängig. Das Tertianfieber ist vorwiegend eine Krankheit der Frühjahrs- und Frühsommermonate, während das Tropenfieber hauptsächlich im Spätsommer und Herbst auftritt — daher auch die italienische Bezeichnung „Ästivo-Autumnalfieber." Diese Sonderung der Krankheitsformen nach der „Saison" tritt auch in Gegenden deutlich in Erscheinung, in denen beide Malariaarten zusammen vorkommen.

Volkswirtschaftliche Bedeutung.

Welche **volkswirtschaftliche Bedeutung der endemischen Malaria** für ein Land zukommt, dafür ist Italien das nächstliegende Beispiel. Dort wurden bis zum Jahre 1900 durchschnittlich jährlich 16000 Todesfälle durch sie bedingt. Und doch kann man aus der Todesziffer allein sich kein richtiges Bild von der Bedeutung dieser Krankheit machen. Man muß bedenken, daß in stark durchseuchten Gegenden fast die ganze Bevölkerung krank ist, daß schon in der Kindheit das Siechtum beginnt und daher die Volkskraft im allgemeinen ganz ungeheuer geschwächt wird. Früher in hoher Kultur stehende Landesteile müssen der Fieber wegen von der Bevölkerung verlassen werden und veröden dann. Die ehemals dicht bevölkerte und fruchtbare römische Campagna wurde in eine öde und verlassene Steppe verwandelt, weil durch die Ausbreitung der Sumpffieber die Besiedlung und Bodenkultur unmöglich wurde.

Noch größere Bedeutung für das Volkswohl hat die Malaria in den Tropen. Hier sind durch sie weite Gebiete zu dauerndem Aufenthalt des Menschen so gut wie unbrauchbar. Wir wissen, daß in den besonders heimgesuchten Distrikten alle Eingeborenen durchseucht sind, daß man schon bei den Kindern Folgeerscheinungen der Infektion nur selten vermißt. Die weißen Ansiedler und die Kolonialtruppen der europäischen Mächte haben naturgemäß ebenso wie die Eingeborenen unter der Malaria zu leiden, wenn nicht besondere Vorsichtsmaßregeln gegen die Infektion getroffen werden.

Einige Beispiele hierfür führt *Schilling* an. In Tonkin erkrankten im Jahre 1902 von den 9810 Europäern 2842 an Malaria (= 32% der Gesamtmorbidität). Die Malariatodesfälle machten 31% der gesamten Todesfälle aus. In den französischen Kolonien zusammen lieferte die Malaria 21·6% aller Krankenzugänge und 0·68% der Todesfälle unter den Europäern. Auf je 1000 Weiße entfielen 35·68 Heimsendungen und 3079 Behandlungstage infolge Malaria. Die französischen Kolonialtruppen hatten im Jahre 1903 bei einer Iststärke von 23 261 Köpfen an Malaria einen Krankenzugang von 8632 (= 35·2%) Mann, die 154 280 Krankheitstage beanspruchten. 33% der Todesfälle wurden durch Malaria bedingt.

In den ehemaligen deutschen Schutzgebieten spielt die Malaria ebenfalls für die Europäer eine sehr wichtige Rolle. Nach den amtlichen Sanitätsberichten sind z. B. in Deutsch-Ostafrika von den Europäern

in den Jahren	1905—1906	1906—1907	1907—1908	1908—1909
an Malaria erkrankt . .	833 (=44·16%)	764 (=31·51%)	818 (=27·95%)	892 (=27·10%)
an Malaria gestorben . .	7 (=0·5%)	10 (=0·7%)	9 (=0·4%)	13 (=0·4%)
Es betrug der Anteil der Malaria und Schwarzwasserfieber an der				
Gesamtmorbidität . . .	39·5%	40·9%	30·9%	30·7%
Gesamtmortalität . . .	21·9%	19·5%	25·4%	32·5%

In Kamerun stellten sich die Verhältnisse noch ungünstiger.

Die Malariaparasiten.

Die **Malariaparasiten** gehören zu den Protozoen, und zwar zu deren Unterklasse „Hämosporidien". Sie stehen den viel größeren und nicht amöboiden Kokzidien nahe, unterscheiden sich von diesen aber dadurch, daß sie im Innern oder an der Oberfläche der roten Blutkörperchen leben und sich, wie die Pigmentierung zeigt, von ihnen ernähren, während die Kokzidien Parasiten der Epithelzellen sind und kein Pigment führen. Auch durch morphologische Unterschiede bei der Sporogonie sind die Kokzidien und Hämosporidien differenzierbar.

Die Malariaparasiten machen einen doppelten Entwicklungsgang durch, der in Fig. 159 schematisch veranschaulicht ist:

1. einen geschlechtlichen Entwicklungsgang, der sich in dem „eigentlichen Wirt", dem Steckmückengenus Anopheles, vollzieht („exogener Entwicklungsgang" oder „Sporogonie"), und

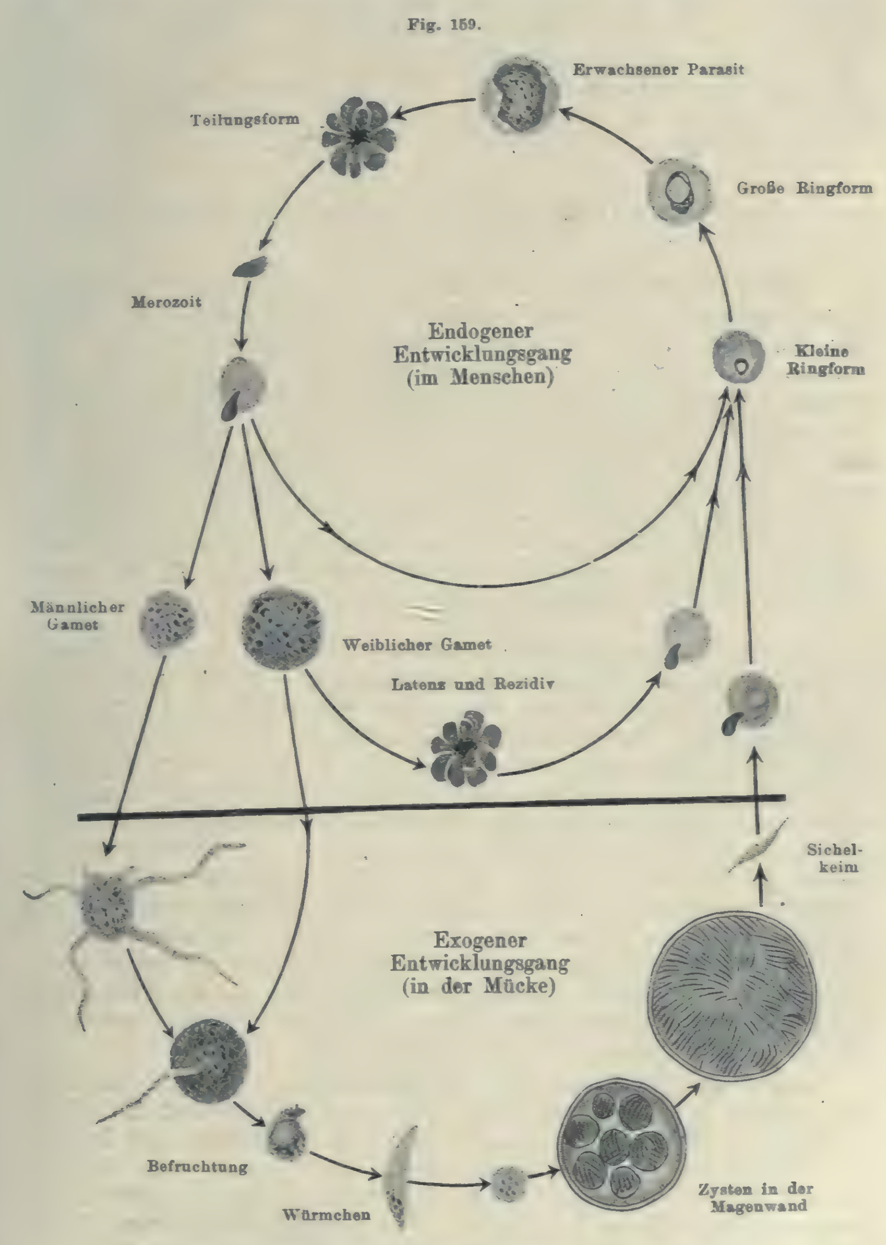
2. einen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang, der sich im Blute des Menschen, des „Zwischenwirts" abspielt („endogener Entwicklungsgang" oder „Schizogonie").

Wir kennen 3 verschiedene Arten menschlicher Malariaparasiten mit konstanten morphologischen Kennzeichen:

1. den Parasit der Febris tertiana (= Plasmodium vivax, *Grassi* und *Feletti*),
2. den Parasit der Febris quartana (= Plasmodium malariae, *Laveran*),
3. den Parasit der Febris tropica (= Plasmodium immaculatum, *Grassi* und *Feletti*).

Es gibt heute wohl nur noch wenige Malariaforscher, die die Verschiedenheit dieser 3 Parasiten nicht anerkennen. Diese sog. „Unitarier“,

Fig. 159.



Schematische Darstellung des Entwicklungsganges der Malariaparasiten.
(Beispiel: Tertianparasit.)

zu denen besonders *Laveran* und *A. Plehn* gehören, vertreten die Ansicht, daß es nur eine Art von Malariaparasiten beim Menschen gibt,

bei der Umwandlungen durch das Klima, die Jahreszeit und sonstige Einflüsse vorkämen. Bei den Übergangsformen, die diese Autoren beschrieben haben, handelt es sich aber nach *Nocht* und *Mayer* um Doppelinfektionen mit mehreren Parasitenarten, bei denen periodisch bald die eine, bald die andere Art in den Vordergrund tritt und im Blut gefunden wird (vgl. S. 1080). Eine einwandfreie wissenschaftliche Begründung für die Annahme einer Einheit der drei Malariaerreger ist nicht erbracht.

Der Entwicklungsgang der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

Endogene Entwicklung (Schizogonie).

Die Entwicklung läßt sich am besten in Ausstrichpräparaten des Blutes verfolgen, die entweder mit Methylenblaulösung nach *Manson* oder aber mit einem besonderen Chromatindarstellungsverfahren nach *Romanowsky-Ziemann* oder *Giemsa* gefärbt sind (s. Taf. **86**/**87**). Im ungefärbten lebenden Präparate, im hängenden Tropfen betrachtet, treten die Einzelheiten der Formen viel weniger deutlich in Erscheinung, sodaß der Ungeübte sie leicht übersehen kann. Zur Stellung der Diagnose genügt schon die einfache Färbung mit *Manson*schem Methylenblau. Man kann in Präparaten, die in richtiger Weise nach dieser Methode hergestellt sind, auch Einzelheiten zur Darstellung bringen. Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich daher zunächst auf die im einfach gefärbten Präparat sichtbaren Formen.

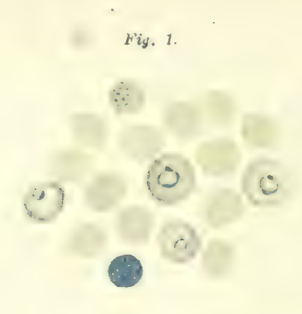
Der Tertianfieberparasit.

1. Der **Parasit der Febris tertiana** erscheint in seiner jüngsten Form der endogenen Entwicklung als eiförmiges, ovales Körperchen, das in seinem Durchmesser etwa dem 5. Teil des befallenen Erythrozyten entspricht, kurze Zeit darauf aber als feiner Ring von etwa doppelter Größe. Diese Ringform, die als „kleiner Tertianring“ bezeichnet wird, hebt sich bei richtiger Färbung trotz ihrer Zartheit durch ihre blaue Farbe scharf von dem grünlich-gelben Plasma des Blutkörperchens ab. Sie kann von verschiedenem Aussehen sein. Entweder ist die eine Hälfte des Ringes sehr fein und mit einer knopfartigen Verdickung versehen, während die andere gegenüberliegende Hälfte dicker und von mondsichelähnlicher Gestalt ist, oder aber diese „Siegelringform“ ist weniger deutlich ausgeprägt und der Ring erscheint in allen seinen Teilen mehr gleichmäßig. Durch Verzerrungen, die bei der Präparation leicht entstehen, können die Formen mehr oder weniger verändert werden (Papierdrachen-, Kaulquappenform usw.).

Diese jungen Formen des Tertianparasiten sind dann im Blute des Kranken zu finden, wenn der Fieberanfall gerade seinen Höhepunkt erreicht oder aber eben überschritten hat (s. das Schema auf Taf. **89**). Von diesem Zeitpunkt an wächst der Parasit, wobei sich das befallene Blutkörperchen bis zum $1\frac{1}{2}$- oder sogar 2-fachen seiner ursprünglichen Gestalt vergrößert. Das Blutkörperchen wird zudem durch Zerstörung des Hämoglobins blasser und zeigt, worauf zuerst *Schüffner* hingewiesen hat, in seinem Plasma eine feine, gleichmäßige, allmählich immer deutlicher werdende Tüpfelung, die bei gut gelungener Chromatinfärbung sehr auffällig ist. Dieses Verhalten des Blutkörperchens ist, wie vorweg betont sein mag, für die Febris tertiana charakteristisch,

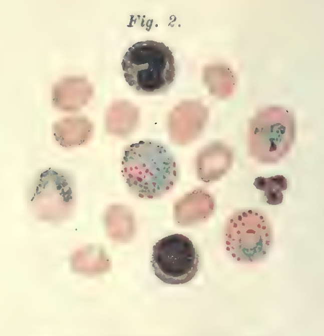


Fig. 1.



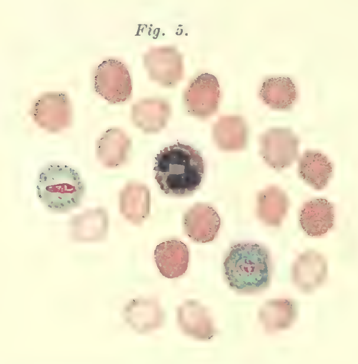
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Ringformen verschiedener Größe, oben ein getüpfelter Erythrozyt, unten ein Lymphozyt. Färbung nach *Manson*.

Fig. 2.



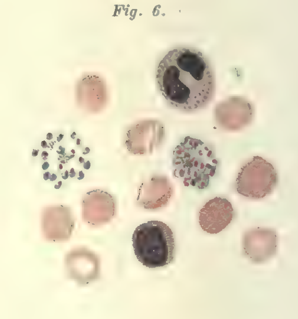
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Halberwachsene Formen, teilweise mit der für den Tertianparasiten charakteristischen Tüpfelung der Blutkörperchen. Oben und unten je ein Leukozyt, rechts Blutplättchen. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 5.



TERTIANFIEBER-PARASIT.
Links ein freier männlicher, rechts ein noch nicht fertig gebildeter weiblicher Gamet, in der Mitte ein polynukleärer Leukozyt. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 6.



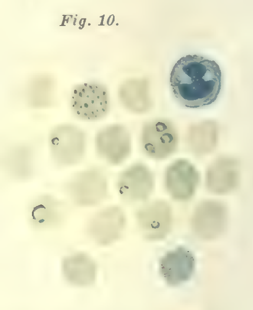
TERTIANFIEBER-PARASIT.
Rechts eine noch geschlossene, links eine schon zerfallene Teilungsform, oben und unten je ein Leukozyt. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 9.



QUARTANFIEBER-PARASIT.
Links freier weiblicher Gamet, rechts ein noch nicht freier männlicher Gamet, unten eine Teilungsfigur, links oben ein mononukleärer Leukozyt, rechts oben ein metachromatisch gefärbter Erythrozyt. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 10.



TROPENFIEBER-PARASIT.
Kleine und mittlere Tropenringe. Links oben ein Erythrozyt mit basophiler Körnung, rechts oben ein polynukleärer Leukozyt, rechts unten ein metachromatisch gefärbter Erythrozyt. Färbung nach *Manson*.

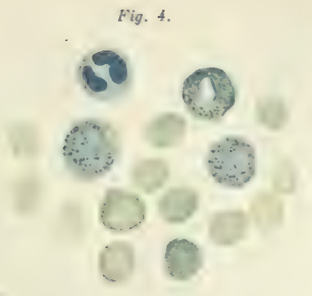
Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Fig. 3.



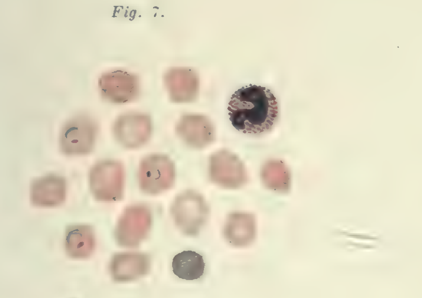
TERTIANFIEBER-PARASIT.
„Zerrissene“ Formen des halberwachsenen Parasiten. Färbung nach *Manson*.

Fig. 4.



TERTIANFIEBER-PARASIT.
Erwachsene Formen, rechts ein freier Gamet, oben ein Leukozyt, unten ein metachromatisch gefärbter Erythrozyt. Färbung nach *Manson*.

Fig. 7.



QUARTANFIEBER-PARASIT.
Ringformen verschiedener Größe, rechts oben eine eosinophile Blutzelle, unten ein polychromatisch gefärbter Erythrozyt. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 8.



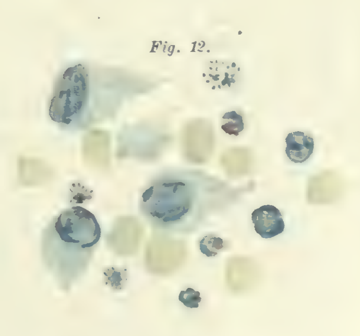
QUARTANFIEBER-PARASIT.
Bandformen des halberwachsenen und erwachsenen Parasiten. Links ein Leukozyt, rechts oben ein metachromatisch gefärbter Erythrozyt, rechts unten Blutplättchen. Färbung nach *Manson*.

Fig. 11.

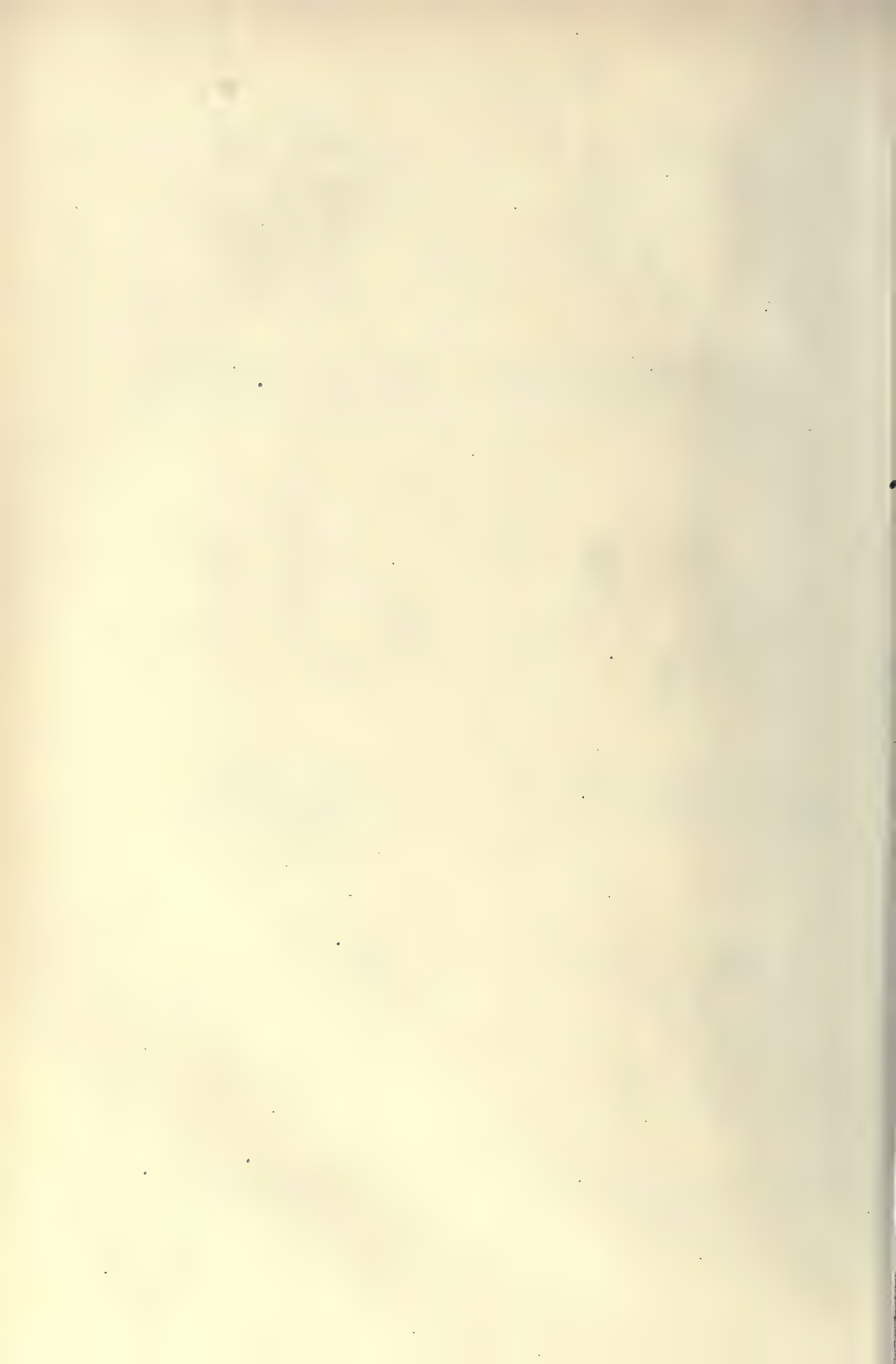


TROPENFIEBER-PARASIT.
Große Tropenringe und Gameten in Halbmond- oder Spindelform. Färbung nach *Giemsa*.

Fig. 12.



TROPENFIEBER-PARASIT.
Teilungsformen, zum Teil schon zerfallen. Ausstrich aus dem Organsaft der Milz. Färbung nach *Manson*.



denn der Parasit des Quartanfiebers, der sich in seiner Form während dieses Entwicklungsstadiums von dem des Tertianfiebers kaum unterscheiden läßt, bewirkt niemals eine Vergrößerung der von ihm befallenen Blutzelle. Auch die *Schüffner*sche Tüpfelung kommt bei der Febris quartana höchstens ab und zu andeutungsweise, niemals aber in ausgeprägter Form zur Beobachtung.

Etwa 24 Stunden nach dem Fieberanfall sieht man die sogenannten „großen Tertianringe", die in allen Dimensionen wesentlich größere, aber auch unregelmäßigere Gebilde darstellen als die kleinen Ringe. Neben der Ringform weisen die Tertianparasiten um diese Zeit aber sehr häufig auch andere unregelmäßige Gestalten auf, die sich mit Amöbenformen sehr gut vergleichen lassen. Jetzt sind die Parasiten auch deutlich mit braunen oder schwarzen Pigmentstippchen durchsetzt, die Zeichen der Zerstörung des Blutkörperchens sind (sogenannte „halberwachsene Parasiten").

Immer weiter wächst der Parasit auf Kosten des nunmehr regelmäßig stark vergrößerten und im Vergleich zu parasitenfreien Erythrozyten blasser erscheinenden Blutkörperchens, dessen freier Plasmarest stetig schwindet. Nach 36 Stunden sieht man Ringformen nicht mehr, nach etwa 40 Stunden füllt der Parasit als ovale oder unregelmäßig eckige Scheibe das Blutkörperchen fast vollständig aus. Das Pigment hat sich um diese Zeit zu einem Klumpen gesammelt, der entweder als runde Masse in der Mitte des Parasiten liegt oder aber radspeichenförmig angeordnet ist.

Teilungsformen.

Allmählich schickt sich nun der Parasit zur Teilung an. Zunächst bekommt der Rand eine gelappte Form, und dann wird die Bildung von Segmenten auch im Innern deutlicher; es entsteht so die charakteristische Maulbeerform (Morulaform), die der Größe nach etwa den 1½fachen Durchmesser eines Erythrozyten aufweist. Der Parasit besteht nunmehr aus etwa 15—20 oder noch mehr einzelnen ovalen Teilen, den jungen Sprößlingen (Merozoiten), die nach Platzen des sie als Hülle umgebenden Blutkörperchens frei werden und von neuem Blutkörperchen infizieren. Das Pigment wird bei diesem Teilungs- oder Merulationsvorgang[1] ausgestoßen und später von Leukozyten aufgenommen.

Mit diesem Befunde, der 48 Stunden nach Beginn des ersten Anfalles vorliegt, geht klinisch der Beginn des zweiten Anfalles parallel, d. h. während des neuen Fieberanstieges findet man vorwiegend Formen des Parasiten, die auf die Teilung hinweisen, auf der Höhe des Fiebers aber die frei ausschwärmende junge Parasitengeneration. Danach wiederholt sich der gleiche Entwicklungszyklus. Die einzelnen Parasiten entwickeln sich nun jedoch nicht in allen ihren Phasen auf die Stunde gleichmäßig, sondern bei dem einen kommt es etwa einige Stunden früher zur Teilung, als bei dem anderen, und demnach sind auch die anderen Entwicklungsformen der einzelnen Parasiten zur gleichen Zeit nicht immer genau gleich weit fortgeschritten. Daraus erklärt sich, daß man z. B. auf der Fieberhöhe neben Ring-

[1]) Der häufig hierfür gebrauchte Ausdruck „Sporulation" ist zu verwerfen, weil er leicht den Eindruck erwecken könnte, daß die Sporulation in irgendwelchen Beziehungen zur „Sporogonie" stände.

formen noch ungeteilte, aber dicht vor der Teilung stehende Plasmodien sieht. Immerhin läßt sich aus den Stadien der Parasiten, die man bei Durchmusterung eines Blutpräparates in der überwiegenden Mehrzahl findet, sehr wohl auf das zur Zeit der Blutentnahme vorliegende Stadium des klinischen Anfalles ein Schluß ziehen.

Gameten. Neben den bisher beschriebenen asexualen Formen (Schizonten) des Tertianparasiten findet man im Blute des Malariakranken noch andere Formen, die man als sexuale bezeichnet hat. Diese Formen, „Sphären" oder „Gamonten", im unreifen Stadium auch „Gametozyten", im reifen Stadium „Gameten" genannt, kommen, wenn die Infektion schon einige Zeit besteht, während aller Stadien des klinischen Verlaufes des Tertianfiebers vor und gleichen bis zu einem gewissen Grade erwachsenen asexualen Parasiten. Es sind runde oder ovale, bei Manson-Färbung blau aussehende Scheibchen, die bis etwa doppelt so groß sein können wie ein rotes Blutkörperchen. Sie lassen entweder noch einen schmalen Saum eines Blutkörperchens an ihrer Peripherie erkennen oder aber sie sind völlig frei. Ihr Pigment ist gleichmäßig über das ganze Gebilde verteilt. Von den beschriebenen Anzeichen der beginnenden Teilung, die gleich große asexuale Parasiten nie vermissen lassen, findet man keinerlei Andeutung. Weiter unten (S. 1066 u. 1069) werden wir diese Gebilde in ihrem Aussehen und ihrer Bedeutung näher zu besprechen haben. Es sei hier nur erwähnt, daß *Schaudinn*, als er das Blut desselben Malariakranken in kurzen Zeiträumen mehrfach untersuchte, die Verwandlung solcher (weiblicher) Gameten in parthenogenetische Teilungsformen und den Zerfall der letzteren beobachtet hat. Die aus den Teilungsformen entstehenden jungen Parasiten sollen dann den oben skizzierten Entwicklungsgang durchmachen. *Schaudinn* erklärt durch diese Rückbildung der Geschlechtsformen in geschlechtslose Formen das Auftreten der Rezidive (vgl. S. 1081 u. Fig. 159).

Der Quartanfieberparasit. 2. Der **Parasit der Febris quartana.** Das Quartanfieber unterscheidet sich vom Tertianfieber klinisch bekanntlich dadurch, daß der Fieberanfall sich nicht nach 2×24, sondern nach 3×24 Stunden wiederholt. Schon daraus geht hervor, daß die Entwicklung des Quartanparasiten wesentlich langsamer vor sich gehen muß. In ihren Jugendformen lassen sich die genannten beiden Parasiten voneinander nicht unterscheiden: die Ringformen des Quartanparasiten sehen genau so aus wie die des Parasiten der Febris tertiana. Die Unterscheidung beider Arten ist aber möglich durch das Verhalten der Blutkörperchen. Sind parasitenhaltige Blutkörperchen deutlich vergrößert und blasser im Vergleich zu den nicht befallenen, oder zeigen sie bei intensiver Giemsa-Färbung deutlich ausgesprochene *Schüffner*sche Tüpfelung, so kann es sich nur um Tertiana, nicht um Quartana handeln.

Wenn der Quartanparasit plasmareicher wird, erscheint er in der Regel als keil- oder bandförmiges Gebilde, das sich anfangs schmal und wenig pigmentiert, später breiter und sehr pigmentreich quer durch das Blutkörperchen von einer Peripherie zur anderen zieht und für den Kenner äußerst charakteristisch ist. Aber auch in diesem Stadium, das etwa 48 Stunden nach Beginn des Fieberanfalles angetroffen wird, ist der befallene Erythrozyt durch den Quartanparasiten weder vergrößert noch entfärbt.

Die Entwicklung des Quartanparasiten weist niemals so unregelmäßige amöbenähnliche Formen auf, wie die des Tertianparasiten. Die Teilung geht in ganz analoger Weise vor sich wie beim letzteren. Der sich zur Teilung anschickende Schizont zeigt häufig die Gestalt einer Margaretenblume. Die Zahl der sich bei der Merulation um den zentral gelegenen Pigmentblock bildenden jungen Parasiten beträgt beim Quartanparasiten 6—8 bis höchstens 12.

Gameten werden beim Quartanfieber ebenso beobachtet wie bei der Febris tertiana, nur erreichen sie nicht die gleiche Größe, sondern gehen in ihrem Durchmesser niemals über den eines roten Blutkörperchens hinaus. Dafür sind sie aber in der Regel stärker und gröber pigmentiert als die Tertiangameten.

Der Tropenfieberparasit.

3. Der **Parasit des Tropenfiebers** ist von den bisher beschriebenen Plasmodien in wesentlichen Punkten verschieden. Man hat ihn auch als „kleinen Malariaparasiten" bezeichnet im Gegensatz zu den großen Parasiten des Tertian- und Quartanfiebers. Im Beginne der Fieberhöhe sehen wir auch beim Tropenfieber Ringformen. In ihrer Gestalt gleichen diese annähernd den kleinen Tertianringen, sie sind aber schärfer gezeichnet und erheblich kleiner, da sie etwa dem 6. oder 8. Teile eines Erythrozyten entsprechen. Sie tragen stets die knopfförmige Verdickung des einen Ringteiles und werden „kleine Tropenringe" genannt.

Während der Dauer des Fieberstadiums nehmen die Parasiten an Größe zu, ohne vorläufig ihre Gestalt zu ändern. Die „mittelgroßen Tropenringe", die man gegen Ende der Fieberhöhe antrifft, haben einen Durchmesser, der etwa dem 4. oder 3. Teile des Erythrozytendurchmessers entspricht. Mitunter öffnet sich um diese Zeit die Ringform an der einen Stelle, sodaß der Parasit eine hufeisenförmige Gestalt annimmt; zuweilen weist der Ring anstatt der einen zwei knopfartige Verdickungen auf, die sich dann gegenüberliegen. Vielfach sieht man an den mittelgroßen Tropenringen auch schon eine mondsichelähnliche Verdickung des dem Knopf gegenüberliegenden Ringabschnittes. Die letztgenannte Erscheinung wird dann während der weiteren Entwicklung immer deutlicher und ist stark ausgeprägt bei den „großen Tropenringen", die in den Blutpräparaten vorwiegend gegen Ende des Fieberanfalles und in der fieberfreien Zeit sichtbar sind. Sie sind etwa $^1/_3$- bis $^1/_2$mal so groß wie ein rotes Blutkörperchen. Teilungsformen der Tropenfieberparasiten sieht man bei Ausstrichen aus dem peripheren Blut fast niemals, sodaß von manchen Forschern ihr Vorkommen im zirkulierenden Blut geleugnet wird. Um so zahlreicher sind sie aber in Ausstrichpräparaten aus Milz, Knochenmark und Gehirn zu finden. Sie erscheinen als runde Scheiben von etwa $^1/_3$—$^1/_2$ Erythrozytendurchmesser und lassen im Innern 1 oder 2 Pigmentklumpen erkennen. Bei ihrem Zerfall lösen sich diese Teilungsformen in 12—16, ausnahmsweise auch in 8—10 oder 20—25 junge Parasiten auf, die der Form nach den jüngsten Tertianparasiten sehr ähnlich, doch wesentlich kleiner als diese sind.

Kleine Tropenringe trifft man in demselben Präparat meist nur vereinzelt an, die mittleren Ringe häufiger, die großen Tropenringe fast immer in großer Anzahl. Nicht selten sieht man bei Febris tropica,

daß ein und dasselbe Blutkörperchen gleichzeitig mit mehreren Parasiten infiziert ist. 5—6, ja 8 Ringe kann man in einem einzigen Erythrozyten antreffen.

Bei den vom Tropenfieberparasiten infizierten Erythrozyten fällt bei intensiver Chromatinfärbung häufig eine eigenartige purpurrote Fleckung auf, die von *Maurer* als „Perniciosafleckung" beschrieben wurde. Die Flecken sind größer, weniger zahlreich und unregelmäßiger verteilt als die Stippchen bei der *Schüffner*schen Tüpfelung (S. 1060) und werden bei Tertiana- oder Quartanainfektion in den Blutkörperchen so häufig und charakteristisch wie beim Tropenfieber nicht gefunden.

Die im Blute des Tropenfieberkranken vorkommenden sexualen Formen des Parasiten haben im ausgewachsenen Zustande die Gestalt von Halbmonden. Sie weisen abgerundete Enden auf und zeigen in ihrer Mitte stäbchen- oder klumpenförmig angeordnetes Pigment. Bei der einfachen Methylenblaufärbung wird die Mitte weniger intensiv gefärbt als die beiden Polenden, an denen sich das Plasma hauptsächlich angehäuft hat. Die Größe der Halbmonde übertrifft, wenn man den Längsdurchmesser als Maßstab wählt, die der Blutkörperchen oft um das Doppelte. Sie liegen meist frei, doch sieht man zuweilen den Rest des Blutkörperchens auf der konkaven Seite noch als matt gefärbtes Gebilde angedeutet (Taf. **86**/87, *Fig. 11*). Wenn die Halbmonde eine spindelförmige und später eine mehr runde Gestalt annehmen, entstehen Gebilde, die in Form und Färbung den Tertian- und Quartangameten ähneln, aber kleiner sind als diese. Diese Formen werden aber seltener beobachtet als die Halbmondformen.

Während *Koch, Ruge, Nocht* und mit ihnen zahlreiche andere Forscher nur eine einzige Art von Tropenfieberparasiten annehmen, sind andere geneigt, zwei oder noch mehr Unterarten abzugrenzen. Namentlich italienische Autoren *(Marchiafava* und *Bignami)* trennen nach den Verlaufseigentümlichkeiten der von ihnen erzeugten Krankheit Parasiten der sogenannten „Quotidiana" und der „Tertiana maligna". Auch *Ziemann, Mannaberg* u. a. nehmen zwei Varietäten des Tropenfieberparasiten an. Die Frage ist noch nicht spruchreif. Jedenfalls finden sich morphologische Unterschiede, die zu einer Trennung berechtigen, hier kaum in größerem Maße, als sie auch bei verschiedenen Stämmen der sogenannten großen Parasitenarten hier und dort beschrieben wurden.

Feinere Struktur der Malariaparasiten.

Gehen wir nun kurz auf die **feinere Struktur der Malariaparasiten** ein. Der Unterschied zwischen Plasma und Kernsubstanz läßt sich nur deutlich machen bei Anwendung der von *Ziemann* und *Romanowsky* angegebenen und von *Giemsa* zu einer praktisch brauchbaren Methode modifizierten Chromatinfärbung. Bei dieser Färbung erscheint das Plasma der Parasiten blau, das Chromatin (Kernsubstanz) leuchtend rot, die roten Blutkörperchen rosa, während die Leukozyten je nach der Art ihrer Granulationen (basisch, neutrophil oder eosinophil) oder durch die Basophilie des körnchenfreien Protoplasmas (Lymphozyten, große Mononukleäre usw.) ihre charakteristische, bald mehr blauviolette oder rötliche Färbung annehmen.

Die Färbung zeigt uns, daß bei den Ringformen das Chromatin in der knopfartigen Anschwellung liegt, die sich als rotes Korn von dem blau gefärbten Ring scharf abhebt. Bei den jüngsten plasmaarmen Formen der Parasiten nimmt das Chromatin als rote, scharf begrenzte ovale Masse die schmälere Seite des eiförmigen Parasiten ein, und das Plasma schließt sich an diese

als blaugefärbte Sichel auf der breiteren Seite an. Das Chromatin ist jedoch nicht immer an einem Punkte angehäuft, es kommt auch in Form von mehreren Stäbchen vor.

Bei den älteren Formen des Tertian- und Quartanparasiten tritt das Chromatin zunächst in unregelmäßiger Verteilung auf, in den weiteren Stadien kann man jedoch verfolgen, wie es sich zu einem Haufen zusammenzieht und wie diese in der Mitte liegende Chromatinmasse sich dann später in zunächst zwei, dann mehrere Teile teilt (Taf. **90**, *Fig. 2*). Dieser „Kernzerschnürungsvorgang“ ist der Ausdruck einer echten Mitose. Er geht der Teilung (Merulation) des Parasiten stets voraus und tritt beim Tertianparasiten etwa 12 Stunden, bei dem Quartanparasiten etwa 24 Stunden vor Beginn des neuen Anfalles ein.

In den Gameten (S. 1062) kann die Menge des Chromatins verschieden sein. Man trifft Formen, bei denen die Kernsubstanz in ziemlich reichlicher Menge in einem schwach bläulich gefärbten Plasma, und andrerseits solche, bei denen geringe Mengen von Chromatin in einem tiefblau gefärbten Plasma liegen. Auch bei den Halbmonden und Sphären des Tropenfieberparasiten kann man diese beiden Formen beobachten (Taf. **90**, *Fig. 1*). Die chromatinreichen Formen sind die Ursprungszellen der männlichen Gameten (s. S. 1069) und werden daher „Mikrogametozyten“ genannt, während die chromatinarmen Formen die weiblichen Geschlechtsformen darstellen und „Makrogameten“ heißen.

Kulturversuche.

Erwähnenswert ist, daß es in neuerer Zeit gelungen ist, eine Vermehrung der Malariaparasiten in vitro zu erzielen. Die ersten Erfolge bei derartigen Versuchen hatte *Bass;* später folgten Bestätigungen seiner Angaben durch *Thomson, Ziemann* u. a. Wenn man 10 *ccm* defibriniertes Blut, das Ringformen der Malariaparasiten enthält, mit 0·1 *ccm* einer sterilen 50proz. Dextroselösung vermischt und das Kulturröhrchen bei 40—41° C hält, tritt eine Weiterentwicklung der Parasiten zu Teilungsformen, ein Ausschwärmen der jungen Merozoiten und somit eine Vermehrung ein. Diese Forschungsergebnisse, die übrigens als im Sinne sonstiger „Kulturen“ gelungene Züchtungen von der Mehrzahl der Forscher nicht anerkannt werden, haben vorläufig ein rein wissenschaftliches Interesse. Praktisch — z. B. zur Diagnosestellung — sind sie, zumal die Technik umständlich und unsicher ist, ohne Bedeutung.

Beobachtung der lebenden Parasiten.

Es sind nun die Bilder kurz zu schildern, die wir bei **Beobachtung der lebenden Parasiten im hängenden Tropfen** sehen können. Wenn man frisches Blut eines an Febris tertiana Leidenden nach Verdünnung mit physiologischer (0·85proz.) Kochsalzlösung mit der Ölimmersion untersucht, sieht man die jüngsten Formen des Parasiten („Merozoiten“ nach *Schaudinn* und *Lühe,* „Sporen“ nach *Ross*) im Innern des Blutkörperchens als feinste, helle, rundliche, vakuolenähnliche, umhertanzende Flecke ohne besonders charakteristische Eigenschaft. Leichter zu erkennen und mit Sicherheit als Malariaparasiten zu bestimmen sind diese Gebilde erst, wenn deutlich amöboide Bewegungen unter Pseudopodienbildung bemerkbar sind, und wenn Pigmenthäufchen in ihrem Innern auftreten.

Wenn der Parasit in einem späteren Stadium zur Beobachtung kommt, also als erwachsener Parasit („Schizont“ nach *Schaudinn* und *Lühe*), kann man deutlich sehen, wie das befallene Blutkörperchen gegenüber den anderen größer geworden und abgeblaßt ist; der Parasit erscheint jetzt als graue, etwa die Hälfte des Blutkörperchens einnehmende, in seinen Konturen sich schwach bewegende Masse, die im Innern reichliches Pigment enthält. Das Chromatin ist als solches nicht erkennbar; häufig läßt jedoch ein im Innern des Parasiten liegender, stärker lichtbrechender Fleck den Ort der Kernsubstanz vermuten. Parasiten, die sich zur Teilung anschicken, lassen die schon beschriebene Zusammenziehung des Pigments deutlich erkennen. Die sich bildenden jungen Parasiten kann man als kleine, ovale, hellglänzende Flecke im grauen Plasma des nunmehr fast das ganze Blutkörperchen einnehmenden Parasiten unterscheiden. Wenn die jungen Parasiten fertig gebildet sind, sieht man das Blutkörperchen platzen und die neuen Parasiten in das Blut auseinanderfallen, während der Pigmentklumpen ausgestoßen wird.

Die Entwicklung des Quartanparasiten gibt im hängenden Tropfen, abgesehen von den bereits früher erwähnten Abweichungen, entsprechende Bilder. Die amöboiden Bewegungen treten hier weniger deutlich zutage, dafür ist aber der Parasit als solcher infolge seines größeren Pigmentgehaltes deutlicher sichtbar.

Die Erkennung der Tropenfieberparasiten in ungefärbtem Zustande ist sehr schwierig. Dies liegt hauptsächlich daran, daß Pigment bei den jüngeren Ringformen ganz fehlt und auch bei den großen Ringen erst spät und nur in geringen Mengen sichtbar ist. Halbmonde oder Sphären lassen sich verhältnismäßig leicht nachweisen. Diese Gebilde findet man aber gewöhnlich nur dann, wenn das Tropenfieber bereits längere Zeit besteht.

Geißelbildung.

Besonders interessante Erscheinungen kann man nun bei der Betrachtung der lebenden Gameten aller drei Parasiten im hängenden Tropfen beobachten. Im Gegensatz zu dem fast ruhig liegenden Pigment der asexualen Formen sieht man bei den Gameten das über das ganze Gebilde gleichmäßig verteilte Pigment in sehr lebhafter „schwärmender“ Bewegung. Man kann weiterhin beobachten, wie zu einer bestimmten Zeit einzelne der freien Gameten von krampfartigen Zuckungen befallen und hin- und hergeworfen werden. Aus ihrer Peripherie sieht man dann etwa 4 bis 6 lange, dünne Geißelfäden hervorschießen (Fig. 160), die sich sehr lebhaft bewegen, die in ihre Nähe kommenden Blutkörperchen peitschend in Bewegung setzen, sich schließlich losreißen und mit großer Geschwindigkeit durch das Gesichtsfeld schwimmen. Die Bedeutung dieser Geißeln, die nichts anderes sind als Spermatozoen der männlichen Gameten, wird uns später (S. 1069) noch eingehender beschäftigen, da sie bereits zum exogenen Entwicklungsgang der Malariaparasiten gehören. Es sei hier aber noch die wichtige Entdeckung von *Mc Callum* erwähnt, der die Befruchtung weiblicher Gameten durch die freigewordenen geißelartigen Gebilde und dadurch ihre Spermatozoennatur nachwies. *Laveran* wurde durch diese sexualen, mit Geißeln versehenen Parasiten in seinen ungefärbten Präparaten zuerst auf die Malariaparasiten aufmerksam.

Der Entwicklungsgang der Malariaparasiten in der Stechmücke.

Exogene Entwicklung (Sporogonie).

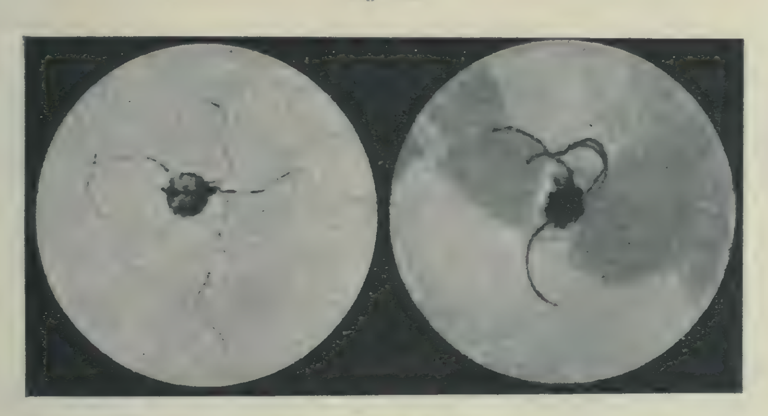
Während die bisher skizzierte ungeschlechtliche Entwicklung der Malariaparasiten und die Bildung der sexualen Formen (Gameten) im menschlichen Blute vor sich geht, erfolgt ihre **geschlechtliche Entwicklung in der Stechmücke,** die nach der Auffassung der Zoologen als „eigentlicher Wirt" zu betrachten ist im Gegensatz zum Menschen, welcher der „Zwischenwirt" ist.

Als Überträger der menschlichen Malaria kommen unter den Stechmücken, wie wir durch *Grassis* und *Kochs* Forschungen wissen, nur die Arten des Genus Anopheles in Betracht.

Wir müssen deshalb, bevor wir uns mit der Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke beschäftigen, kurz diese Mückenart betrachten. Das Genus Anopheles gehört ebenso wie das ihm sehr nahestehende Genus Culex zu der Unterklasse „Culicidae" der Dipteren. Die Gattung Culex, zu der unsere gewöhnlichsten Stech-



Fig. 160.



Geißelbildung bei männlichen Gameten.

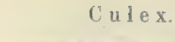
mückenarten gehören, kann bei oberflächlicher Betrachtung leicht mit den Anopheles verwechselt werden und muß deshalb vergleichsweise in diese Beschreibung mit aufgenommen werden.

Unterschiede zwischen Anopheles und Culex.

Auffallende Unterschiede zwischen der ausgewachsenen Anopheles- und Culex-Mücke ergibt zunächst die Untersuchung des Kopfes und im besonderen des Stechapparates (s. Fig. 161). Bekanntlich ist der hohlnadelförmige Stachel der Stechmücken von einer aus zwei Lippen bestehenden aufklappbaren Scheide umgeben, die für gewöhnlich den Stachel ganz verdeckt. Zu beiden Seiten dieses eigentlichen Stechapparates sitzen die beiden Taster oder Palpen, die mit borstenartigen Haaren besetzt sind. Von diesen wiederum nach außen gehend, stoßen wir auf das Fühler- oder Antennenpaar. Letztere bestehen aus 15 Gliedern, deren jedes an seiner Wurzel einen Kranz von Haaren trägt, die beim Weibchen kurz, beim Männchen lang sind. Die Männchen, die bei beiden Arten kleiner und zarter gebaut sind als die Weibchen, lassen sich also durch die Fiederung der Antennen leicht erkennen.

Bei der Gattung Culex sind beim Männchen (♂) die Palpen $1\frac{1}{2}$mal so lang als der Rüssel, während das Weibchen (♀) nur sehr kurze Palpen von etwa dem achten Teil der Rüssellänge hat. Bei der Gattung Anopheles dagegen ist die Länge der Palpen bei beiden Geschlechtern gleich, sie entspricht ziemlich genau der des Rüssels. Außer diesen prägnanten Unterscheidungsmerkmalen bietet noch die nach dem

Fig. 161.

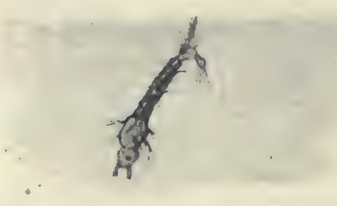


Culex.

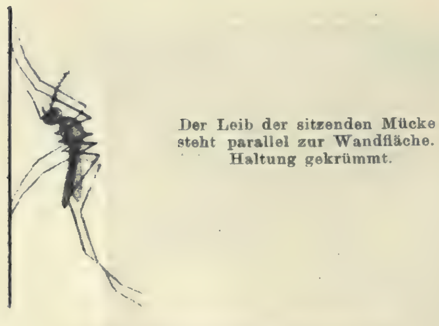




Die Eier werden zusammenhängend (in „Schiffchen") abgelegt.



Larve hängt fast senkrecht zur Wasseroberfläche.



Der Leib der sitzenden Mücke steht parallel zur Wandfläche. Haltung gekrümmt.



Die Flügel der meisten Arten sind ungefleckt.



Die Palpen sind beim Weibchen (♀) sehr kurz, beim Männchen (♂) länger als der Rüssel.

Anopheles.



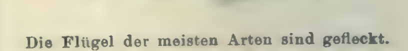
Die Eier werden einzeln abgelegt.



Die Larve liegt parallel zur Wasseroberfläche.



Der Leib der sitzenden Mücke steht zur Wandfläche in einem Winkel von etwa 45°. Haltung gerade.



Die Flügel der meisten Arten sind gefleckt.



Die Palpen sind bei beiden Geschlechtern annähernd gleich lang, etwa so lang wie der Rüssel.

Schematische Darstellung der Hauptunterschiede zwischen Culex und Anopheles.

Adernetz bestimmbare Fleckung der Flügel gewisse Kennzeichen, die namentlich zur Bestimmung der einzelnen Anopheles- und Culexarten herangezogen werden: fast sämtliche Anophelesarten haben gefleckte Flügel, während die Culexarten mit nur wenigen Ausnahmen Flecken auf den Flügeln nicht besitzen. Auch die Ringelung der Beine, die Art der Beschuppung und Behaarung der einzelnen Körperteile, nach *Doenitz* ferner die Form der Augen kann bei der Artbestimmung verwertet werden. Immerhin sind aber diese Kennzeichen von praktisch geringerer Wichtigkeit und sollen deshalb hier nicht näher erörtert werden.

Wir haben aber noch andere Merkmale, die uns die Unterscheidung des Anopheles vom Culex ermöglichen. Wenn man Exemplare beider Arten an der Zimmerdecke oder an einer Wand sitzen sieht, fällt folgendes sehr charakteristische Verhalten auf: der Culex hält seinen Körper fast parallel der Wandfläche, während der Leib des Anopheles etwa in einem Winkel von 45° zu ihr steht. Bei Culex ist außerdem der Thorax gegen den Unterleib winklig abgebogen, während beim Anopheles Leib und Thorax eine gerade Linie bilden. Unterschiede in der Haltung kann man auch bei den Larven beobachten: die Anopheleslarven schwimmen der Wasseroberfläche fast parallel, während die Culexlarve von der Wasseroberfläche nach abwärts hängt. Der Grund für diese Verschiedenheit liegt in der Länge des Atmungsrohres und in dessen Stellung zum Körper der Larve.

Übertragung der Malaria durch Anopheles.

Für die Übertragung der menschlichen Malariaparasiten kommt, wie bereits erwähnt, nur das Genus Anopheles in Betracht. Ob von diesem alle Unterarten als Überträger dienen, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden. Bei der weitaus größten Mehrzahl der bisher bekannten Spezies ist die Entwicklung der Parasiten im Mückenleibe experimentell beobachtet worden; es sind nur ganz vereinzelte Arten, bei denen ein solcher Nachweis trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist, und die auch, aus der Freiheit in Malariagegenden eingefangen, stets parasitenfrei befunden wurden. Daß an der Malariaübertragung nicht alle Anophelesarten gleichmäßig beteiligt sind, scheint festzustehen.

Nur die Weibchen der Stechmücken saugen Blut, die Männchen leben ausschließlich von vegetabilischer Nahrung, namentlich von Früchten. Nun sind aber nicht alle Formen der Malariaparasiten, die wir im menschlichen Blut kennen gelernt haben, geeignet, in der Mücke einen weiteren Entwicklungsgang durchzumachen. Wenn die Mücke von einem Malariakranken zu einer Zeit Blut saugt, in der er nur ringförmige Parasiten in seinem Blute beherbergt, gehen diese sehr bald in der Mücke zugrunde, und die Mücke ist nicht imstande, einen anderen Menschen durch ihren Stich mit Malaria zu infizieren. Nur wenn sie die Formen der Parasiten in sich aufgenommen hat, die wir unter dem Namen „Gameten" kennen gelernt haben, tritt eine Weiterentwicklung der Parasiten in der Stechmücke ein. Die Gameten sind, wie schon ihr Name besagt (von γαμέω = erzeugen), dazu berufen, die geschlechtliche Fortpflanzung der Malariakeime in der Mücke zu gewährleisten. Die Formen der Gameten, die bei der Doppelfärbung reichliche Mengen Chromatin und ein nur schwach färbbares Protoplasma führen, sind die männlichen, die chromatinärmeren und in ihrem Plasma gut färbbaren Formen die weiblichen Gameten. Erstere, die sogenannten Mikrogametozyten, sind es, bei denen sich die auf S. 1066 beschriebene Geißelbildung beobachten läßt. Die Geißelfäden, die Mikrogameten, sind die eigentlichen männlichen Geschlechtsformen der Malariaplasmodien und bestehen vorwiegend aus Chromatin. Sie entsprechen den Spermatozoen höher organisierter Lebewesen, denn sie dringen, nachdem sie sich von dem sie bildenden Mikrogametozyten

losgerissen haben, in die weiblichen Gameten ein und befruchten sie. Die männlichen Halbmonde des Tropenfieberparasiten, die vor den weiblichen wiederum durch ihren Chromatinreichtum ausgezeichnet sind. verwandeln sich vor der Geißelbildung in runde Sphären; ebenso tun dies die weiblichen Halbmonde vor der Befruchtung.

Entwicklung der Parasiten in der Mücke.

Die weitere Entwicklung der menschlichen Malariaparasiten in der Mücke gestaltet sich nun folgendermaßen. Im Magen der Mücke. in den das vom Malariakranken aufgesogene Blut gelangt, findet durch die Geißeln die Befruchtung der weiblichen Gameten statt. Nach *Schaudinns* Beobachtungen am Tertianparasiten verliert dabei zunächst das Pigment des Makrogameten seine Beweglichkeit. Aus der Kernsubstanz des Makrogameten wölbt sich dann, etwa 10—20 Minuten nach dem Saugen, ein kleiner buckelartiger Höcker vor, der sich in kurzer Zeit abschnürt und zerfällt. Die ausgestoßene Kernsubstanz dient wahrscheinlich zur Anlockung der Mikrogameten, denn diese werden nur in der Nähe solcher Makrogameten getroffen, bei denen die beschriebene Reduktionserscheinung stattfand. Der reduzierte Makrogamet streckt dann einen Plasmahügel (Empfängnishügel) aus, der, sobald ein Mikrogamet an ihm haften bleibt, mit diesem blitzartig wieder eingezogen wird. Eine Überfruchtung wird anscheinend dadurch verhindert, daß nach der Konzeption von dem Makrogameten eine gallertartige Substanz abgesondert wird, welche die mit ihr in Berührung kommenden Geißelfäden lähmt. Die befruchteten Makrogameten nehmen nun allmählich im Verlaufe von etwa 12 Stunden die Gestalt von Würmchen an. Diese Würmchen (nach *Schaudinn* und *Lühe* „Zygoten“ oder wegen ihrer Eigenbewegung „Ookineten“ genannt) bohren sich durch die Magenwandung hindurch und bilden an dessen Außenseite subserös kleine pigmentierte Zysten, die nach 48 Stunden etwa der Größe eines roten Blutkörperchens entsprechen. Die Zysten („Oozysten“) wachsen im Verlauf der nächsten Tage derartig, daß sie etwa das Sechsfache ihrer ursprünglichen Größe erreichen (Fig. 162), und bilden dann in ihrem Innern Tochterzysten (nach *Schaudinn* und *Lühe* „Sporoblasten“). Im Inhalt dieser Tochterzysten entstehen etwa am 6. oder 7. Tage, nachdem die Mücke das infizierte Blut aufnahm, kleine sichelförmige Gebilde, die sog. Sichelkeime (Sporozoiten). Die Zyste gewinnt dadurch ein gestricheltes Aussehen (Fig. 163). Nach der Reifung dieser Gebilde platzen die Zysten, die Sichelkeime treten in die Leibeshöhle der Mücke aus und dringen von hier aus vermöge ihrer Beweg-

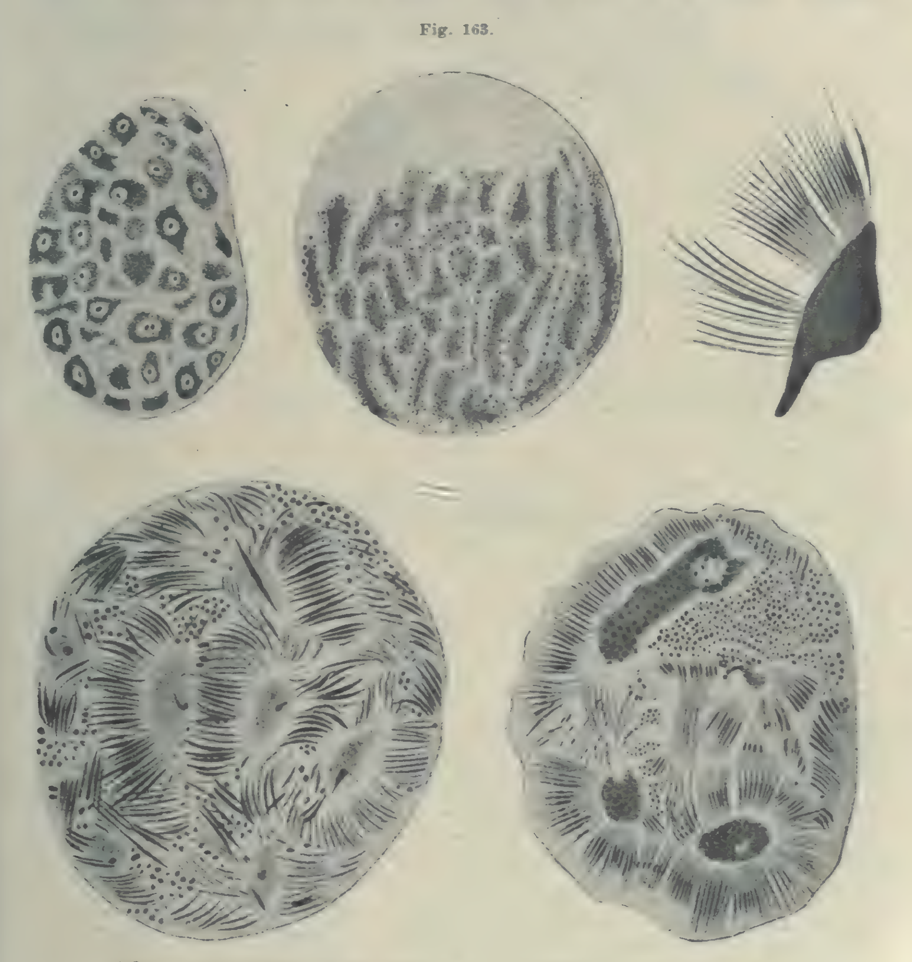
Fig. 162.

Eingeweide eines Anopheles, dessen Magen mit zahlreichen Oozysten von Plasmodium praecox bedeckt ist.

lichkeit und anscheinend infolge einer besonderen Affinität in die Speicheldrüse ein.

Die Sichelkeime, die, aus den Zysten entleert, meist eine lanzettförmige Gestalt haben, sind etwa $1^1/_2$—2mal so lang als der Durchmesser eines roten Blutkörperchens und zeigen lebhafte Beweglichkeit. In ungefärbtem Zustande betrachtet, haben sie ein graues, fein granuliertes Aussehen, bei der Färbung nach *Romanowsky-Giemsa* erkennt

Fig. 163.



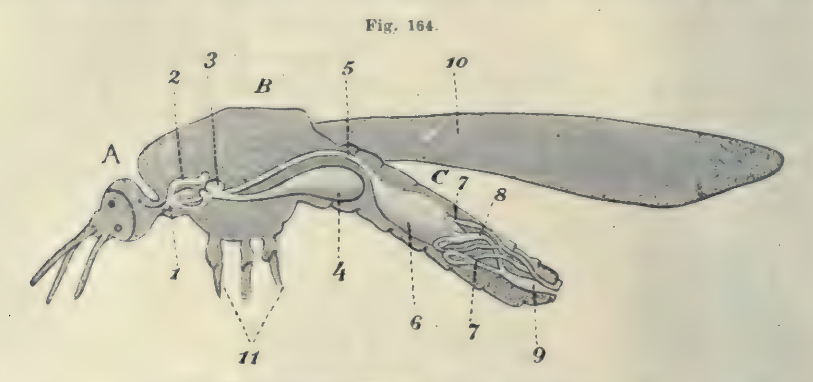
Bildung der Sporozoiten in den Oozysten von Plasmodium praecox. (Nach *Grassi*.)

man in ihrer Mitte ein großes Chromatinkorn; das umgebende Protoplasma färbt sich an den Enden des Sichelkeims stärker als in der Nähe des Chromatins.

Wenn man die Speicheldrüsen der Mücke (Fig. 164) vorsichtig frei präpariert und mit einem stärkeren Trockensystem des Mikroskops betrachtet, sieht man in den Drüsenläppchen die Sichelkeime meist in größeren Haufen zusammenliegen, sodaß sie den Eindruck eines feinen Gitterwerkes erwecken (Fig. 165); seltener liegen sie einzeln in

einem Drüsenläppchen. Die mittleren Lappen der Speicheldrüsen sind meist viel stärker mit Sichelkeimen besetzt als die Seitenlappen. Wenn

Fig. 164.



Schematischer Längsschnitt durch Anopheles.

A Kopf. *B* Thorax. *C* Abdomen. *1* Ösophagus. *2* Speicheldrüse der linken Seite. *3* akzessorische linke Saugblase. *4* ventrale Hauptsaugblase. *5* Eingangskanal des Magens. *6* erweiterter Teil des Mitteldarms (Magens). *7* Malpighische Gefäße. *8* Enddarm. *9* Rektum. *10* Flügel. *11* Beine. (Nach *Grassi*.)

nun die Mücke einen bisher gesunden Menschen sticht, werden mit der geringen Speichelmenge, die bei jedem Stich entleert wird, Sichelkeime in das Blut dieses Menschen übertragen, wo sie in die Erythrozyten eindringen und darin den früher beschriebenen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang durchmachen.

Fig. 165.



Schema des dorsalen Schlauches einer infizierten Speicheldrüse von Anopheles. Im Sekret der Zellen und im Drüsengang Sporozoiten des Tropenfieberparasiten. (Nach *Doflein*.)

Die Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke, also von der Aufnahme der Gameten an gerechnet bis zur Ablagerung der Sichelkeime in der Speicheldrüse, dauert bei mittlerer Sommertemperatur (etwa 25° C) 10—14 Tage, bei niedrigerer Temperatur etwas länger (14—18 Tage und mehr). Liegt die Außentemperatur dauernd unter 15° C, so findet eine Fortpflanzung und Entwicklung der Parasiten in der Mücke nicht statt. Sind aber im Beginn der Entwicklung höhere Wärmegrade vorhanden gewesen, so schädigen, wie *van der Scheer, Schoo* und *Jancsó* feststellten, selbst Temperaturstürze bis auf 9° die Weiterentwicklung nicht.

Die wichtige Entscheidung der Frage, ob die Malariakeime mit den Eiern infizierter Anophelen auf die junge Brut übergehen können.

ist bisher noch nicht zu erzielen gewesen, weil die Züchtung der Anophelen aus Eiern bisher nicht gelungen ist.

Ebensowenig ist bisher eine sichere Methode der Züchtung der Malariaplasmodien bekannt. In Kulturröhrchen, die nach *Bass* und *Johns* mit Natriumzitrat-Dextroselösung und parasitenhaltigem Blut beschickt sind, gelingt es zwar, die Entwicklung der Parasiten bis zur Merulation zu fördern, aber keine neuen Generationen zu erzielen.

Krankheitsbild der Malaria.

Das **klinische Bild der Malariakrankheiten** ist im **Fiebertypus** und im akuten Anfall äußerst charakteristisch. Die an ganz bestimmten Tagen wiederkehrenden, mit steilem Anstieg beginnenden und ebenso steil abfallenden Fieberanfälle haben zu dem bezeichnenden Namen „Wechselfieber" geführt. Das abgesehen von einer gewissen Mattigkeit nach Beendigung des Anfalles in der fieberfreien Zeit ungestörte Wohlbefinden des Patienten und das Fehlen jeglicher sonstigen Krankheitserscheinungen außer einer akuten Milzvergrößerung und dem schon skizzierten Blutbefunde charakterisieren das Leiden als eine ausgesprochene Krankheit des Blutes. Die Malaria ist eine chronische Infektion, die sich fast stets — mit und ohne Therapie — über Jahre hinzieht. Wir wollen zunächst die Krankheitserscheinungen besprechen, die die frische Infektion zur Folge hat.

Die Inkubationsdauer der Malaria beim Menschen, d. h. die zwischen dem infizierenden Mückenstich und dem Einsetzen der ersten Krankheitserscheinungen liegende Zeitspanne, ist bei den einzelnen Fieberarten verschieden und vielleicht bis zu einem gewissen Grade auch von der Zahl der durch die Mückenstiche eingeimpften Sichelkeime abhängig. Es muß sich erst eine gewisse Zahl teilungsreifer Parasiten angesammelt haben, ehe es zum Ausbruch der Krankheit kommt. Die Inkubationszeit der Malaria tertiana schwankt zwischen 10 und 14 Tagen (Durchschnittswert nach *Mannaberg* 11 Tage), die der Malaria quartana zwischen 10 und 20 Tagen (Durchschnittswert 13·4 Tage), die des Tropenfiebers zwischen 5 und 10 Tagen (Durchschnittswert 6·5 Tage). Die experimentellen Infektionen, die verschiedentlich durch Einspritzung von Malariablut bei Gesunden erzielt wurden, haben im großen und ganzen ähnliche Inkubationszeiten erkennen lassen, wenn bei ihnen nicht allzugroße Blutmengen Schwerkranker verwendet wurden. Es kommen offenbar aber auch Fälle vor, in denen erst 3—5 Wochen oder noch später nach der Übertragung ganz spärlicher Keime die Krankheit manifest wird. Eine derartige verlängerte Inkubationsdauer und Latenz der Malaria wird aber häufiger nur bei Personen beobachtet, die Chininprophylaxe trieben: sie kann hier mehrere Monate, bis zu 1 Jahr und unter Umständen noch länger dauern (s. S. 1091). Bei Leuten, die nicht unter Chininschutz standen, muß man mit der Annahme einer längeren Latenz zum mindesten sehr vorsichtig sein; meist werden hier Anfälle schon vorangegangen sein, die aber nicht voll ausgebildet oder atypisch waren und deshalb nicht als Malariaanfälle erkannt wurden. Die während des Krieges gesammelten Erfahrungen lassen immerhin die Möglichkeit bestehen, daß aus noch unbekannten Ursachen gelegentlich bei einem Menschen die Inkubationsdauer wesentlich verlängert sein kann.

Dem akuten Fieberanfall gehen gewisse Vorboten voraus, die in allgemeinen Beschwerden wie Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz und Gefühl der Schwere in den Gliedern bestehen. Diese Prodrome werden indessen bei sog. „Erstlingsfiebern" meist nicht recht beachtet. Mitunter beginnt die Krankheit ganz plötzlich mit einem starken Schüttelfrost, an den sich dann das Stadium des hohen Fiebers anschließt. Man muß, wenn man über den Fiebertypus ein genaues Bild gewinnen will, die Malariakranken im Verlaufe eines Tages 6—8mal messen; sonst werden leicht Einzelheiten der Kurve übersehen, die namentlich für die Diagnose des Tropenfiebers oft von Wichtigkeit sind. Der Abfall der Temperatur erfolgt meist unter starkem Schweißausbruch. Während der Anfälle bestehen Kopfschmerzen, Milzschmerzen, völlige Appetitlosigkeit, Erbrechen und Steigerung der Pulsfrequenz. Bei Tertianfieber wird häufig Herpes labialis beobachtet, bei den anderen Malariaformen viel seltener. Der Harn zeigt eine vermehrte Urobilin- und Urobilinogenausscheidung, enthält nach wiederholten Anfällen oft auch Eiweiß. Beim Tropenfieber treten vielfach auch Durchfälle auf. Bemerkenswert ist ferner, daß im Stadium der Anfälle (nicht aber im Latenzstadium!) die *Wassermann*sche Reaktion bei etwa einem Drittel aller Kranken positiv ausfällt.

Schwere, sog. „perniziöse" Formen des Krankheitsbildes entwickeln sich entweder bei allgemeiner schwerer Infektion oder bei gefährlicher Lokalisation der Krankheitserreger. Nach *Nocht* und *Mayer* kommen hier hauptsächlich in Betracht:

1. lebensgefährliche Fieberhöhe: die Temperatur steigt über 41° C und höher; es bestehen starke Kopfschmerzen und Delirien. Der Zustand erinnert oft an Insolation und wird vielfach auch durch intensive Sonnenbestrahlung ausgelöst;
2. die sog. algide Form, an das Stadium algidum der Cholera erinnernd, charakterisiert durch raschen Kräfteverfall, Facies hippocratica, drohenden Kollaps. Der Zustand wird durch schwere Infektion, Herzschwäche usw. bedingt;
3. die komatöse Form mit Apathie, Somnolenz und Koma. Diese Form, die fast ausschließlich beim Tropenfieber, Erstlingsfiebern wie Rezidiven, beobachtet wird, ist auf eine besonders starke Überflutung der Hirnkapillaren mit Parasiten zurückzuführen;
4. die meningitische Form mit gesteigertem Lumbaldruck: durch Lumbalpunktion können die Krankheitserscheinungen vorübergehend wesentlich gemildert werden;
5. die pneumonische Form mit Lungenblutungen und Asphyxie: sehr selten beobachtet und durch vorwiegendes Ergriffensein der Lungenkapillaren bedingt;
6. die dysenterische Form mit blutig-schleimigen Entleerungen und Darmblutungen, bedingt durch Überfüllung der Darmschleimhautkapillaren mit Parasiten;
7. allgemeine Neigung zu Hämorrhagien.

Bei kleinen Kindern ist das Krankheitsbild meist atypisch, sodaß die Infektion meist übersehen wird. An Stelle des Schüttelfrostes treten hier oft Krämpfe, und es entsteht allmählich eine starke Blutarmut.

Auffallend ist die eigenartige graugelbe Hautfarbe der Malariakranken, die sich manchmal schon nach wenigen Anfällen einstellt. Sie ist ein Zeichen dafür, daß durch den massenhaften Zerfall von roten Blutkörperchen, der bei jedem Anfall eintritt, sehr rasch eine hochgradige Anämie entsteht.

Wird die Malaria nicht behandelt, so wiederholen sich die Anfälle zunächst regelmäßig in den durch die Parasitenentwicklung bestimmten Zeiten. Allmählich werden sie jedoch kürzer und schließlich hören sie auch ganz auf, wenn der befallene Organismus eine relative Immunität ausgebildet hat. Ehe es aber zu einer solchen Selbstheilung kommt, leidet der Gesundheitszustand des Kranken erheblich.

Wenn die kurzen, 6—8 Stunden währenden Fieberanfälle von nur einem fieberfreien Tage unterbrochen sind, sich also alle 48 Stunden wiederholen, haben wir es mit der **Febris tertiana** zu tun, wenn sie aber alle 72 Stunden wiederkehren, also 2 fieberfreie Tage zwischen den einzelnen Anfällen lassen, liegt eine **Febris quartana** vor.

Febris anteponens und postponens.

Mitunter tritt der Fieberanstieg des neuen Anfalles nicht immer genau zu der gleichen Tagesstunde ein wie der des vorigen; er beginnt vielmehr um wenige Stunden früher oder aber später. Derartige Fieber werden als Febris (tertiana bzw. quartana) anteponens oder postponens bezeichnet. Ihr Zustandekommen ist noch nicht genügend geklärt. Man hat angenommen, daß hier die Entwicklung der meisten im Blute vorhandenen Parasiten bereits vor Ablauf voller 48 bzw. 72 Stunden bis zur Merulation gediehen (Febris anteponens) oder aber um diese Zeit noch nicht völlig beendet (Febris postponens) sein müsse. Aber sorgfältige Untersuchungen von Blutpräparaten aus solchen Fällen haben keine Beweise für diese Annahme zu erbringen vermocht. *Ruge* hat eine eigenartige Zerrissenheit der kleinen, namentlich aber der halb- und dreiviertelerwachsenen Parasiten bei anteponierenden Fiebern beschrieben, ohne jedoch aus diesem Befunde eine Ursache für den verfrühten Fiebereintritt zu folgern.

Bei Tertian- und Quartanfieber sind die Fieberkurven typisch und ähneln sich, wenn man Kurven von verschiedenen Kranken vergleicht, sehr, wenigstens so lange, als es sich um frische Erkrankungen handelt, deren Verlauf durch Chininbehandlung noch nicht beeinflußt wurde. Sie weisen einzelne Temperaturzacken mit steilem Anstieg und Abfall und meist scharfer, seltener etwas breiterer Spitze auf. Über die Formen der Plasmodien, die man in den einzelnen Phasen des Anfalles findet, war schon kurz gesprochen worden. Wir hatten gesehen, daß zu einer bestimmten Zeit die Parasiten, die man in dem durchmusterten Präparat findet, vorwiegend das gleiche Entwicklungsstadium zeigen. Einzelne Parasiten, die der Mehrzahl gegenüber in der Entwicklung entweder etwas zurückblieben oder aber etwas voran sind, können den Allgemeineindruck des Präparates nicht ändern. Aus dem Blutbefunde kann man also auf das Stadium, in dem sich die Krankheit zur Zeit der Blutentnahme befand, Rückschlüsse ziehen.

Das Fieber beginnt zur Zeit der Parasitenteilung (Merulation). Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß spezifische, von den Parasiten stammende Giftstoffe die Ursache für das Fieber sind, und daß sie auch die Allgemeinsymptome bedingen. Aber wir wissen zurzeit noch nicht, ob die Gifte sezerniert oder von den Parasiten beim Zerfall, namentlich im Momente der Merulation geliefert werden (artfremdes Protoplasma?).

Quotidianfieber.

Es gibt Malariafieber, bei denen täglich ein Anfall eintritt. Diese **„Febris quotidiana“** wurde früher für eine besondere Form der Malaria gehalten. Heute wissen wir aber, daß sie nur eine klinisch besondere Form des Tertian-, Quartan- oder (seltener) des Tropenfiebers ist. Wenn dasselbe Individuum an zwei aufeinander folgenden Tagen mit Tertianparasiten infiziert wird, oder wenn sich sonstwie im Laufe ein und derselben Infektion nach und nach im Blut zwei Parasitengenerationen ausbilden, deren Entwicklungsgang in seinen einzelnen Phasen immer

um 24 Stunden differiert, dann wird die zweite Parasitengeneration 24 Stunden nach der ersten zur Merulation kommen und demgemäß zu dieser Zeit einen neuen Fieberanfall auslösen. Nach abermals 24 Stunden wird wieder durch die erste Generation ein Anfall ausgelöst, und so geht es fort. Wir haben hier also eine „Febris tertiana duplex“ vor uns.

Ebenso kann ein Quotidianfieber durch Quartanparasiten hervorgerufen werden, wenn sich 3 verschiedene Generationen in Abständen von je 24 Stunden entwickeln („Febris quartana triplicata“). Letzteres ist allerdings seltener als die Doppelinfektion mit Tertianparasiten. Daß das Quotidianfieber keine ätiologisch besondere Form der Malaria darstellt, davon kann man sich durch genaue Untersuchung des Blutes überzeugen. Bei der Febris tertiana duplex findet man, wenn man von den als Nachzügler oder verfrühte Formen aufzufassenden Bildungen absieht, nur immer Stadien des Tertianparasiten, die um 24 Stunden auseinanderliegen, und ebenso bei dem dreifachen Quartanfieber Stadien des Quartanparasiten, die in ihrem Alter 24 und 48 Stunden differieren. Unter Umständen kann auch durch zwei verschiedene Generationen des Tropenfieberparasiten ein tägliches Fieber verursacht werden.

Formen, die zur Annahme eines besonderen Quotidianfieberparasiten berechtigen, gibt es nicht.

Daß es übrigens auch Mischinfektionen mit verschiedenen Parasitenarten gibt, sei hier nur erwähnt. Wir werden später darauf zurückkommen.

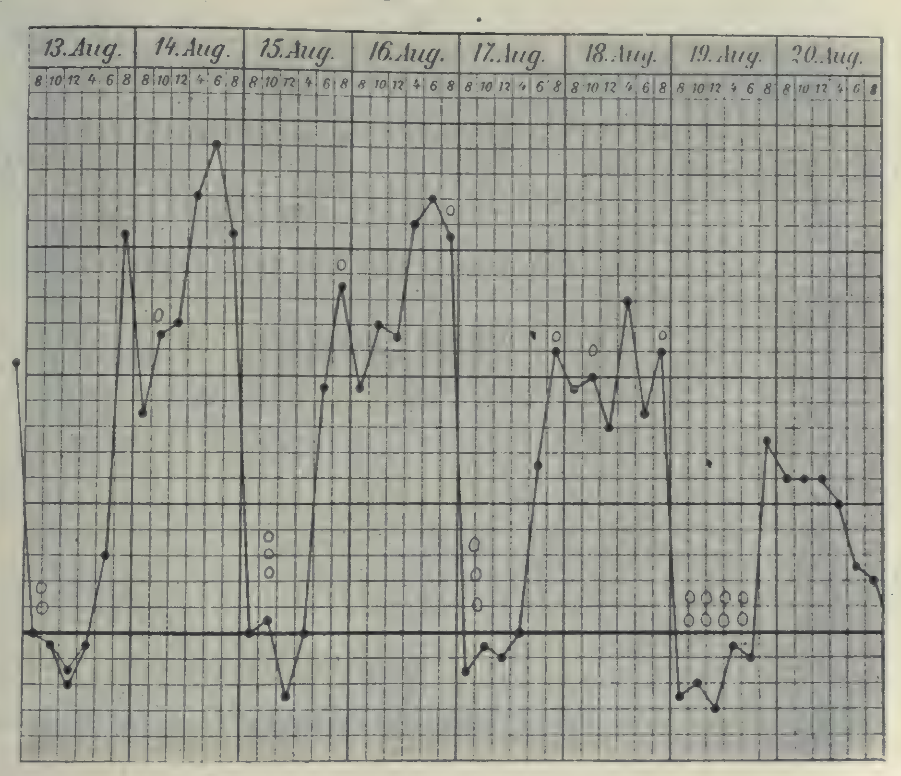
Tropenfieber.

Die Fieberkurve der **Febris tropica** ist nicht so typisch wie die der bisher geschilderten Formen, aber sie ist auch, wenigstens in frischen, unbehandelten Fällen, nicht so vielgestaltig, wie man früher annahm. *Koch* zeigte, daß die Tropenfieberkurve eine wohlcharakterisierte ist (Fig. 166), obwohl sie verschiedene Modifikationen aufweisen kann. Der Anstieg ist meist nicht so steil wie beim Tertian- und Quartanfieber. Die Temperatur hält sich dann gewöhnlich 20 bis 30 Stunden auf der Höhe und weist in dieser Zeit nur eine tiefere oder mehrere flachere Einsenkungen auf. Der Abfall ist wieder ziemlich steil, manchmal aber auch durch eine oder mehrere Zacken unterbrochen. Der neue Anfall schließt sich meist nach Verlauf nur weniger fieberfreier Stunden an, mitunter aber kommt es überhaupt nicht zu einer Apyrexie, sondern der neue Anstieg der Temperatur beginnt, während noch vom vorherigen Anfall Fieber von etwa 38·5 oder 38° C besteht. Es ist in diesen Fällen ohne Blutuntersuchung unmöglich, sich über die einzelnen Stadien der Anfälle zu orientieren. Auch beim Tropenfieber sind die Kurven nur bei Neuerkrankungen typisch; in älteren Fällen und in solchen, die bereits durch Chinin beeinflußt sind, verwischen sich die Charakteristika der Fieberschwankungen bedeutend, sodaß man aus der Kurve allein ein klares Bild des Verlaufes nicht mehr gewinnen kann.

Bei einem Teil dieser sogenannten Fälle von Febris tropica continua weist das Fieber allerdings, wie *Ruge* durch sorgfältige, auch nachts durchgeführte Messungen feststellte, doch kurze Remissionen auf; bei einem anderen Teil handelt es sich offenbar um zwei verschiedene Parasitengenerationen. Die nicht genügend begründete Ansicht einiger Autoren, daß es einen besonderen Parasiten der Febris tropica quotidiana gebe, wurde bereits erwähnt.

Wenn man das Blut des Tropenfieberkranken während des etwa 4—12 Stunden dauernden Fieberanstieges und im Beginn der Fieberhöhe untersucht, findet man meist gar keine Parasiten. Erst wenn schon mehrere Stunden hohes Fieber bestanden hat, treten einige spärliche kleine Ringformen auf („kleine Tropenringe"). Etwa von der Mitte der Fieberhöhe bis zur Mitte des Fieberabfalles trifft man mittelgroße Ringformen und erst gegen Ende des Fieberabfalles und in dem kurzen fieberfreien Stadium die großen Tropenringe. Mitunter können letztere übrigens als Nachzügler während des neuen Fieberanstieges in geringer

Fig. 166.



Typus des Tropenfiebers nach *R. Koch.*

Zahl gefunden werden. Da die Teilung der Tropenfieberparasiten in den Kapillaren der Milz, der Leber, des Knochenmarkes und des Gehirns vor sich geht, findet man Teilungsfiguren nur im Blut dieser Organe; im peripheren Blut wird ein derartiger Befund nur sehr selten und bei schwersten Krankheitsfällen erhoben. Auch die kleinen und mittleren Ringformen sind bei frischen Infektionen in der Regel nur spärlich nachweisbar; nur die großen Tropenringe trifft man in demselben Präparat häufig in größerer Anzahl an. Die geringe Zahl der Parasiten im zirkulierenden Blut ist besonders auffällig in chronischen Fällen, die klinisch oft schwere Symptome bieten. Dieses scheinbar paradoxe

Phänomen ist wohl nur dadurch zu erklären, daß die Parasiten sich beim Tropenfieber überhaupt mehr in den inneren Organen anhäufen, als im peripheren Blut. In ganz besonders schweren Fällen von Tropenfieber, die schnell tödlich verlaufen, ist allerdings das Blut oft von Parasiten geradezu überschwemmt; man sieht hier fast jedes Blutkörperchen infiziert und findet nicht selten in einem und demselben Erythrozyten mehrere Ringformen.

Beim Tropenfieber sind die klinischen Erscheinungen meist viel schwerer als bei der Febris tertiana und quartana. Aus diesem Grunde wird das Tropenfieber ja auch vielfach „Malaria perniciosa" genannt. Stärkerer Schüttelfrost tritt hier allerdings weniger regelmäßig auf, als bei den intermittierenden Fiebern, dafür ist aber das Unbehagen der Patienten bei Beginn der Anfälle viel ausgesprochener. Während des Anfalles fallen die Kranken durch ihr stark gerötetes Gesicht und die brennendheiße, völlig trockene Haut auf. Besonders charakteristisch sind die äußerst heftigen Kopfschmerzen und die Schlaflosigkeit. Die Patienten sind sehr matt und klagen über starken Durst. Schmerzen im Rücken und in den Beinen und über Brechneigung. Milzschwellung wird bei Tropenfieberkranken nicht so regelmäßig gefunden wie bei den anderen Fieberarten. Die Anämie kann schon nach wenigen Anfällen bedrohliche Grade annehmen, es kommt häufig zu ausgesprochener Herzschwäche. Weiterhin treten sehr oft Darmstörungen auf, die unter Umständen dysenterischen Charakter annehmen und das Krankheitsbild nicht unerheblich beeinflussen. Auch unstillbares Erbrechen wird beobachtet. Im Gebiete der Respirationsorgane komplizieren mitunter Pneumonien und Pleuritiden die Krankheit. Schwere Erscheinungen bietet auch das Nervensystem dar. Bald sind ausgesprochene Delirien vorhanden, die sich bis zu Geistesstörungen steigern können, bald liegt der Kranke im schwersten Koma völlig apathisch da. Kinder werden vielfach von Krämpfen befallen.

Schwarzwasserfieber.

Einen besonderen Krankheitszustand, der den Malariafiebern und unter ihnen besonders dem Tropenfieber eigentümlich ist, bildet das **Schwarzwasserfieber.** Der Schwarzwasserfieberanfall beginnt nach plötzlich auftretendem erheblichem Unwohlsein mit einem starken, mehrere Stunden dauernden Schüttelfrost, während dessen die Temperatur steil in die Höhe geht. Äußerst heftiger Kopfschmerz und galliges Erbrechen stellen sich ein. Die Pulsfrequenz ist sehr hoch, auch tritt Atemnot auf. Der von Angstgefühl gequälte Kranke wird zuerst äußerst blaß, dann ikterisch und verfällt sehr schnell. Der Urin ist auf der Höhe des Anfalles schwarzrot und enthält große Mengen von Hämoglobin und von Eiweiß. Auch die Darmentleerungen können schwarz gefärbt sein. Milz und Leber sind nachweisbar vergrößert. Der Erythrozytengehalt des Blutes sinkt außerordentlich schnell, oft bis auf 1 Million im Kubikmillimeter und weniger; ebenso erheblich fällt der Hämoglobingehalt, mitunter bis auf 25%. Wenn infolge der Verstopfung der Harnkanälchen durch Hämoglobin langdauernde Anurie eintritt, geht der Kranke gewöhnlich in dem Anfall unter den Zeichen der Herzschwäche zugrunde; bleiben aber die Nieren funktionsfähig, so gehen die beschriebenen Erscheinungen allmählich zurück, und nach längerer oder kürzerer Rekonvaleszenz tritt Genesung ein.

Das Wesen des Schwarzwasserfiebers besteht also in einem plötzlichen massenhaften Zerfall roter Blutkörperchen und der Ausscheidung der Zerfallsprodukte durch die Nieren. Über die Ursachen dieses Krankheitszustandes ist man lange Zeit im unklaren gewesen. Das Schwarzwasserfieber wurde als besondere, schwerste Form der Malaria angesehen. Heute wissen wir, daß es mit der Malaria nur sekundär zusammenhängt und als besondere Komplikation aufzufassen ist.

Zur Erkrankung an Schwarzwasserfieber gehört eine Disposition, die fast ausnahmslos durch eine bestehende oder früher überstandene Malariainfektion im Verein mit bestimmten klimatischen Faktoren geschaffen wird. Am häufigsten wird Schwarzwasserfieber bei Tropenfieberkranken beobachtet, doch kommt es auch bei Leuten vor, die an Tertiana oder Quartana erkrankt waren. Die Krankheit tritt bei Leuten auf, die in gewissen tropischen und subtropischen Ländern weilen oder geweilt haben. Merkwürdigerweise bleibt nämlich die Disposition auch nach dem Verlassen derartiger Gegenden noch lange Zeit bestehen. Meist handelt es sich um Personen, die schon seit langer Zeit an Malaria leiden und bedeutende Milzschwellung haben. Genauer sind wir über die Entstehung der Disposition nicht unterrichtet.

Wenn auch bisher keine Länder mit Sicherheit bekannt geworden sind, in denen Schwarzwasserfieber ohne Malariaerkrankung erworben werden kann, so ist es jedenfalls auffallend, daß in den einzelnen malariaverseuchten tropischen Gegenden das Schwarzwasserfieber so verschieden häufig vorkommt. Englische Forscher haben die Vermutung ausgesprochen, daß das Schwarzwasserfieber die Folge einer Mischinfektion mehrerer Malariaparasiten mit anderen, ebenfalls durch Anophelinen übertragbaren Parasiten (ultramikroskopisches Virus, z. B. Pappatacifieber oder dergl.) sei. Andere Forscher wieder mutmaßen eine besondere Form der Virulenz für die Malariaparasiten in den am meisten von Schwarzwasserfieber befallenen Ländern. Sichere Anhaltspunkte liegen aber für diese Annahmen bisher nicht vor.

Der einzelne Schwarzwasserfieberanfall wird fast stets durch Medikamente ausgelöst, und zwar meist durch Chinin, seltener durch Methylenblau, Antipyrin, Salipyrin, Phenazetin, Salvarsan usw. Im Laufe einer ungenügenden und besonders einer unregelmäßig durchgeführten Behandlung der Malaria werden solche Kranke gegen die Medikamente allmählich immer weniger tolerant, sodaß schließlich geringe Mengen von diesen zur Auslösung des Schwarzwasserfieberanfalles genügen können. Auch andere Gelegenheitsursachen, z. B. starke und langdauernde Abkühlung der Haut, Durchnässung usw. können zum Schwarzwasserfieber führen. Bei den Eingeborenen der tropischen Malarialänder tritt Schwarzwasserfieber sehr selten und dann meist in viel leichterer Form auf als bei Europäern. Als Ursache für dieses Verhalten ist wohl die bei den Eingeborenen früh erworbene relative Malariaimmunität anzusehen. So häufig also auch die Hämoglobinurie mit Malaria vergesellschaftet ist, so ist sie doch für sie keineswegs spezifisch. Sie kann als Krankheitssymptom in allerdings seltenen Fällen auch mit anderen Leiden ursächlich in Zusammenhang stehen.

Bei jedem Schwarzwasserfieberkranken ist jegliche Chininverabreichung sofort auszusetzen. Auch bei den leichtesten Fällen ist unbedingte Bettruhe und Zuführung reichlicher Flüssigkeitsmengen anzuordnen. In schweren Fällen sind subkutane oder intravenöse Infusionen von Kochsalz- oder 3·5proz.

Natrium carbonicum-Lösung geeignet, dem Versiegen der Harnsekretion vorzubeugen und den drohenden Kollaps zu bekämpfen. Wenn der Anfall vorüber, die Temperatur wieder regelrecht und Blut und Eiweiß aus dem Harn völlig verschwunden sind, muß der Kranke zur Weiterbehandlung seiner Malaria in vorsichtiger Weise unter ständiger Temperatur- und Harnkontrolle allmählich wieder an Chinin gewöhnt werden.

Misch-infektionen.

Mischinfektionen mit verschiedenen Parasiten kommen nicht selten vor. Es können sowohl Tertian- als auch Quartanparasiten neben dem Parasiten des Tropenfiebers gefunden werden. Ein gleichzeitiges Vorkommen von Tertian- neben Quartanparasiten ist seltener. Nur eine aufmerksame Blutuntersuchung kann das Vorliegen einer Mischinfektion entscheiden, denn die Fieberkurve ist unter solchen Umständen in der Regel völlig uncharakteristisch. So kann z. B. ein kontinuierliches Fieber resultieren, wenn die Tertianaintermission durch die lange 36stündige Fieberhöhe ausgefüllt wird, die von einer gleichzeitig bestehenden Tropenfieberinfektion herrührt. Lange Zeit pflegen sich übrigens zwei verschiedene Parasitenarten nebeneinander nicht im Blute zu behaupten. Meist wird der Tertian- bzw. Quartanparasit von dem Tropenfieberparasiten verdrängt, mitunter aber räumt letzterer das Feld und die Kurve nimmt dann, wenn die Erkrankung noch nicht sehr lange Zeit besteht, das typische Bild einer Febris tertiana oder quartana an. Man beobachtet mitunter aber auch, daß die eine dieser Infektionen längere Zeit latent bleibt und daß z. B. ein Kranker, der im Herbst an Tropenfieber litt, im nächsten Frühjahr wieder einen Rückfall seiner ehemaligen Tertianainfektion erleidet.

Rückfälle.

Wie schon erwähnt, muß die Malaria als chronische Krankheit angesehen werden, bei der die einzelnen Fieberanfälle nur der Ausdruck besonderer, von Zeit zu Zeit sich ausbildender Steigerung der Infektion sind (*Nocht* und *Mayer*). Man muß in jedem Falle mit dem Auftreten von **Rückfällen** rechnen, auch wenn große Chiningaben lange Zeit hindurch gegeben werden. Das Ausbleiben jeglichen Rezidivs ist eine Seltenheit.

Mitunter jedoch hören auch bei mangelhaft durchgeführter oder ganz unterlassener Chinintherapie nach einer Reihe von Anfällen die Fieberbewegungen zunächst infolge einer gewissen Selbstimmunisierung auf, bei Tropenfieber meist früher als bei Tertian- und Quartanfieber. Die Krankheit ist sodann in das **Latenzstadium** getreten. Entsprechende Latenzstadien gibt es auch später zwischen den einzelnen Rückfällen. In diesen anfallfreien Perioden, die unter Umständen jahrelang dauern können, fühlt sich der Kranke oft völlig wohl. Er befindet sich in einem Zustande der Immunität, die aber labil ist und durch Schädigungen des Körpers aufgehoben werden kann („labile Infektion" bzw. „labile Immunität"). Manche chronisch Infizierten zeigen, wenn schon zahlreichere und schwerere Anfälle überstanden sind, ein fahles Aussehen, klagen über Appetitmangel, fühlen sich schlecht und haben Milzschwellung und vermehrte Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Harn. Das Blutpräparat zeigt eine Vermehrung der mononukleären Leukozyten und vielfach eine basophile Färbung der Erythrozyten. Malariaparasiten fehlen, nur ausnahmsweise werden vereinzelte Gameten angetroffen.

Die Latenzstadien der Malaria werden bald früher, bald später von Rückfällen unterbrochen. Diese Rückfälle treten mitunter in ziemlich regelmäßiger Zeitfolge auf, z. B. alle 3 Wochen. Sehr häufig sind klimatische und jahreszeitliche Einflüsse für das Aufflackern der Infektion bedeutungsvoll, namentlich die Frühjahrs- und Frühsommermonate bringen bei Malariakranken oft Rezidive mit sich. Daß äußere Einwirkungen, vor allem Durchnässungen, Erkältungen, Überanstrengungen, Exzesse und psychische Aufregungen vielfach den unmittelbaren Anlaß zu Rückfällen bieten, ist allgemein bekannt. Im Kriege sah man die gleiche Wirkung auch bei Verwundungen und bei Vornahme von Schutzimpfungen. Rückfälle lassen sich auch künstlich hervorrufen durch kalte allgemeine Duschen, Milzduschen, heiße Umschläge auf die Milz, Heißluftbäder, Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, Adrenalin, Hypophysin, durch körperliche Anstrengung (Märsche, Holzhacken usw.) und durch Einspritzung von Milch, Pferdeserum, durch Röntgen- und Radiumstrahlen usw. Derartiger Provokationsverfahren kann man sich mit gutem Erfolg bedienen, wenn man feststellen will, ob eine Malariainfektion schon ausgeheilt ist oder nicht.

Klinisch verhalten sich die Rezidive ganz ähnlich wie die Erstlingsfieber. Kranke, die schon häufiger Malariaanfälle hatten, erkennen ihr Nahen an den schon erwähnten Vorboten im voraus. Die ersten Anfälle der Rezidive sind — was übrigens auch für die Erstlingsfieber zutrifft — vielfach rudimentär. Es kommen auch Rückfälle bei alten Infektionen vor, die so atypisch sind und so schnell vorübergehen, daß sie nicht diagnostiziert werden. *Zülzer* fand eine periodische Schwellung der Milz und Leber auch bei leichten Anfällen.

Zur Erklärung der Rezidive wird von vielen Forschern die zuerst von *Schaudinn* behauptete und schon kurz erwähnte Möglichkeit angeführt, daß weibliche Gameten, die sich im Latenzstadium lange in Milz, Knochenmark usw. halten können, eine Rückbildung in Schizonten erfahren. Außerdem können aber Rückfälle auch von vereinzelten ungeschlechtlichen Formen ausgehen, die in den inneren Organen untätig erhalten bleiben und dann nach längerer Zeit durch irgendwelche äußeren Anlässe zu erneuter Weiterentwicklung gebracht werden. Es ist von individuellen Verhältnissen und von der Art und Dauer der Behandlung abhängig, wie lange sich die Parasiten bei einem einmal infizierten Menschen, ohne daß eine Neuinfektion erfolgt, halten und zu Rezidiven führen können. Viele Autoren, unter ihnen z. B. *Ziemann* und *Schilling*, halten Rückfälle auf Grund ihrer Erfahrungen noch viele Jahre nach der Infektion für möglich. *Nocht* und *Mayer* vertreten die Ansicht, daß, wenn Neuinfektionen ausgeschlossen sind, die Malaria in der Regel in wenigen Jahren ganz ausheilt.

Krankheitsbild der chronischen Malaria.

Bei Personen, die in malariaverseuchten Gegenden immer erneuten Infektionen ausgesetzt waren, kommt es zu Krankheitsbildern, die schlechtweg als **chronische Malaria** bezeichnet werden. Hier verwischen sich die oben skizzierten Fiebertypen und überhaupt das klinische Bild der Anfälle immer mehr und mehr. Dabei ist es gleichgültig, ob Chinin gegeben wurde oder nicht. Man kann dann die Art der Malaria nicht mehr aus der Fieberkurve feststellen, sondern nur aus der Unter-

suchung des Blutes. Die einzelnen Entwicklungsstadien der Parasiten sind aber auch nicht mehr so scharf begrenzt wie bei Neuerkrankungen. Man findet namentlich bei der chronischen Febris tropica alle möglichen Stadien des Parasiten nebeneinander. Überhaupt geht beim Tropenfieber am schnellsten das typische Krankheitsbild verloren, während es sich bei der Febris quartana am längsten rein zu erhalten pflegt. Bei den chronischen Fiebern kann der Parasitenbefund im allgemeinen recht spärlich sein; man findet aber verhältnismäßig weit mehr Gameten im Blut, als bei frischen Fällen.

Bei langer Dauer der Infektion und wiederholter Reinfektion entwickelt sich schließlich der schwere Krankheitszustand, den wir als **Malariakachexie** bezeichnen. Die Kranken zeigen eine hochgradige Anämie, sind sehr matt und magern stark ab. Milz und Leber sind stark geschwollen (Fig. 167), am Gesicht und an den Gliedmaßen finden sich häufig Ödeme. Das Blutbild läßt eine starke Verminderung der Erythrozyten erkennen, es treten Normoblasten und Megaloblasten auf. Die einkernigen Leukozyten sind vermehrt, sonst besteht aber Leukopenie. Der Hämoglobingehalt des Blutes kann um 40 bis 50% herabgesetzt sein, der Harn enthält oft Eiweiß und reichlich Urobilin.

Fig. 167.



Milztumor bei chronischer Malaria. (Nach *Celli*.)

Larvierte Malaria.

Kurz zu besprechen sind noch Krankheitszustände bei ehemals mit Malaria infizierten Personen, die man unter dem Namen **„larvierte Malaria“** häufig erwähnt findet. Es handelt sich hierbei meist um Störungen im Gebiete des Zentralnervensystems, die periodisch wiederkehren und von völlig freien Zeitabschnitten unterbrochen sind. Sie lassen sich durch Chinin erfolgreich behandeln. Neuralgien, namentlich im Gebiete des Trigeminus und des Supraorbitalis, werden am häufigsten hierher gerechnet, oft auch Neuritiden, Paresen und Psychosen. Malariaparasiten werden dabei nicht gefunden. Mitunter treten jene Krankheitserscheinungen erst jahrelang nach dem Überstehen eines Wechselfiebers auf, vielfach lassen sich zweifelsfreie Malariainfektionen anamnestisch überhaupt nicht ermitteln. Die Ätiologie dieser Zustände ist noch dunkel. Inwieweit derartige Krankheitsformen überhaupt zur Malaria zu rechnen sind, kann nur durch genaue Beachtung sonstiger Symptome der chronischen Malaria und durch exakt durchgeführte Blutuntersuchungen oder durch Prüfung der Chininwirkung entschieden werden.

Obduktionsbefunde.

Quartan- und Tertianfieber verlaufen im akuten Stadium wohl niemals tödlich, wohl aber hat man öfter Gelegenheit, bei den an akutem Tropenfieber Verstorbenen die **pathologisch-anatomischen Veränderungen** zu studieren, die als Folge dieser Krankheit anzusehen sind. Abgesehen von hochgradiger Anämie, finden sich zunächst makroskopisch sichtbare Veränderungen an der vergrößerten Milz, die in einer eigenartigen schokoladebraunen Färbung und in einer leichten Zerreißlichkeit des Parenchyms bestehen. Die Leber ist nicht nennenswert vergrößert, aber von charakteristischer graubrauner bis grauschwarzer Farbe. Ebenso sieht das Knochenmark infolge der Pigmentablagerung mehr oder weniger schiefergrau aus.

Am charakteristischsten sind die Befunde am Gehirn. Der akute Malariatod ist immer ein Gehirntod, d. h. durch schwere Schädigung lebenswichtiger nervöser Zentren bedingt, die sich schon beim Kranken durch die stürmischen, meist ohne Vorboten einsetzenden und schnell zur Bewußtlosigkeit führenden zerebralen Störungen bemerkbar macht. Regelmäßig sieht man, worauf zuerst *Marchiafava* im Jahre 1884 aufmerksam machte, punktförmige Blutungen im Gehirn und in der Retina. *Bignami* wies auf die ausgedehnte Endothelerkrankung der Hirngefäße hin, der eine Verfettung zugrunde liegt. Auch im Gehirn findet sich oft eine starke Pigmentierung, besonders in der grauen Substanz; sie ist aber kein absolut konstantes Merkmal. Nach den Untersuchungen *Dürcks*, die während des Weltkrieges auf den südöstlichen Kriegsschauplätzen an einem großen Sektionsmaterial bestätigt wurden, ist als wichtigste und am meisten charakteristische Veränderung im Gehirn bei akutem Malariatod die Bildung umschriebener Zellknötchen anzusehen, die sich um kleine, meist kapilläre, mit Plasmodien gefüllte Gefäße gruppieren. Anfangs handelt es sich um ungeordnete Häufchen gewucherter Gliazellen, später zeigen die Zellen eine Neigung zu deutlicher Radiärstellung. Diese Malariaknötchen sind als eine spezifische Reaktionserscheinung des nervösen Gewebes gegenüber der Reizwirkung der intravasalen Malariaparasiten aufzufassen und stellen wie der Tuberkel und das Syphilom eine reaktive Schutzvorrichtung zur Demarkation der Giftwirkung im Gewebe dar *(Dürck)*. Sie können auch nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen zu dauernden Funktionsstörungen führen.

Wenn man aus den inneren Organen, namentlich aus Milz und Knochenmark, Ausstrichpräparate anfertigt, fallen in ihnen die großen Mengen von Pigment und die zahlreichen Teilungsfiguren auf. Weiterhin finden sich auch mit Pigment beladene Leukozyten. In den Kapillaren des Gehirns sind häufig derartige Mengen von erwachsenen Parasiten und von Pigment vorhanden, daß sie damit ganz vollgestopft erscheinen (Fig. 168). Es hat historisches Interesse, darauf hinzuweisen, daß die Pigmentklumpen der Parasiten in Milz- und Gehirnkapillaren schon lange Zeit vor Entdeckung der Malariaerreger von *Virchow* u. a. mikroskopisch gesehen und ebenso wie die durch Pigmentablagerungen bedingte schwärzliche, mit bloßem Auge sichtbare Verfärbung der Organe als charakteristisch für diese Krankheit beschrieben wurden.

Das Malariapigment ist ein dem Hämatin ähnlicher Körper, der bei Zusatz von Ferrocyankalium keine Berlinerblaureaktion gibt, in Äther, Chloroform, Alkohol und Säuren unlöslich ist, in Alkali aber gelöst wird. Es kann verwechselt werden

mit Hämosiderin, das beim Blutzerfall frei wird, mit den aus Lipoiden entstehenden Lipochromen und dem aus Eiweißkörpern entstehenden Melanin. Auch die sog. Formalinpigmente, d. h. durch Verbindung von Formaldehyd mit gelöstem Hämoglobin entstehenden dunklen Pigmente können zu Täuschungen Veranlassung geben.

Beim Schwarzwasserfieber bieten natürlich die Nieren die ausgesprochensten Veränderungen. Man sieht hier neben schweren Degenerationszuständen der Epithelien die Harnkanälchen von Zylindern, Detritus und Hämoglobin vollgestopft. Durch die Anhäufung dieser klein- und grobstrahligen Massen erscheinen die Pyramiden mit dunkelroten Streifen durchzogen.

Bei chronischer Malaria, besonders bei chronischer Febris tertiana und quartana, findet man die Milz oft in sehr beträchtlichem Grade vergrößert und namentlich das interstitielle Gewebe hypertrophiert. Die Leber bietet chronisch-entzündliche Veränderungen. Pigment ist auch

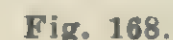
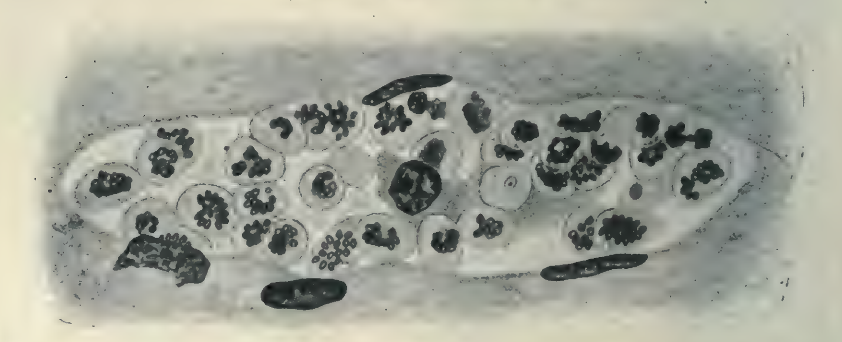


Fig. 168.



Gehäufte Teilungsformen des Tropenfieberparasiten in einer Gehirnkapillare bei Malaria comatosa. (Zeichnung nach *da Rocha-Lima.*)

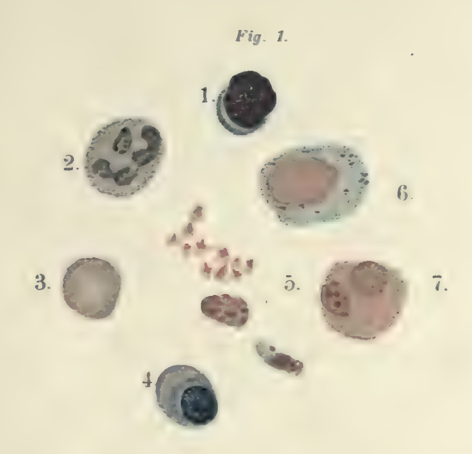
hier, namentlich in Milz und Knochenmark, massenhaft abgelagert, doch ist der Parasitenbefund selbst in den inneren Organen meist nur ein sehr spärlicher.

Diagnose.

Eine einwandfreie **Malariadiagnose** kann nur mit Hilfe des Mikroskops gestellt werden, indem man Blutausstriche in dünner Schicht nach besonderen Verfahren färbt und auf Malariaparasiten durchmustert.

Die Herstellung der Blutpräparate geschieht am zweckmäßigsten in der Weise, daß man durch Einstich in die mit Äther gut gereinigte Haut der Fingerkuppe oder des Ohrläppchens einen kleinen Bluttropfen gewinnt und mit der Kante eines gut gesäuberten Deckgläschens aufnimmt. Dieses Deckgläschen wird dann mit der den Bluttropfen tragenden Kante in einem Winkel von etwa 45° derart auf einen ebenfalls gut gesäuberten Objektträger gestellt, daß sich das Blut längs der Berührungslinie strichförmig ausbreitet. Unter Beibehaltung dieser Winkelstellung wird dann das Deckgläschen nach der dem stumpfen Winkel entsprechenden Seite über den Objektträger hingezogen. Auf diese Weise erhält man, ohne daß ein Druck ausgeübt wird, ganz dünne, gleichmäßige Ausstriche, die eine genaue Untersuchung der Präparate wesentlich erleichtern. Nachdem das Präparat lufttrocken

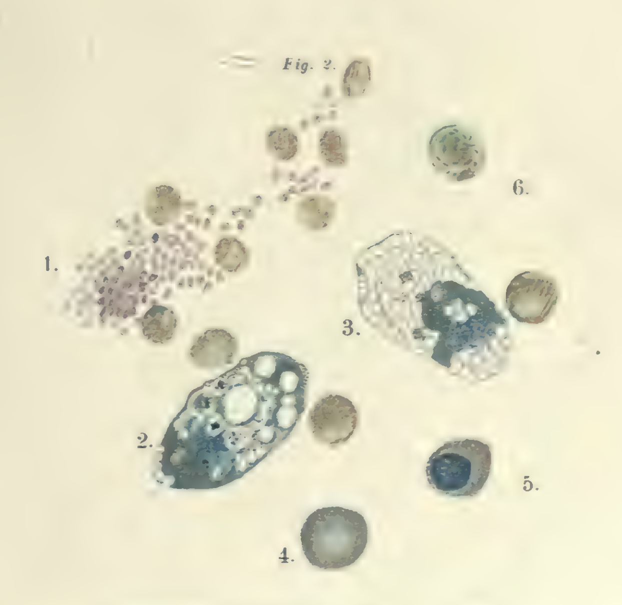
Fig. 1.



Blutelemente bei *Giemsa*-Färbung. Nach *Ruge*.

1. Kleiner Lymphozyt.
2. Polynukleärer Leukozyt.
3. Polychromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.
4. Kernhaltiges rotes Blutkörperchen.
5. Kleine und große Blutplättchen.
6. Großer mononukleärer Leukozyt.
7. Eosinophile Zelle.

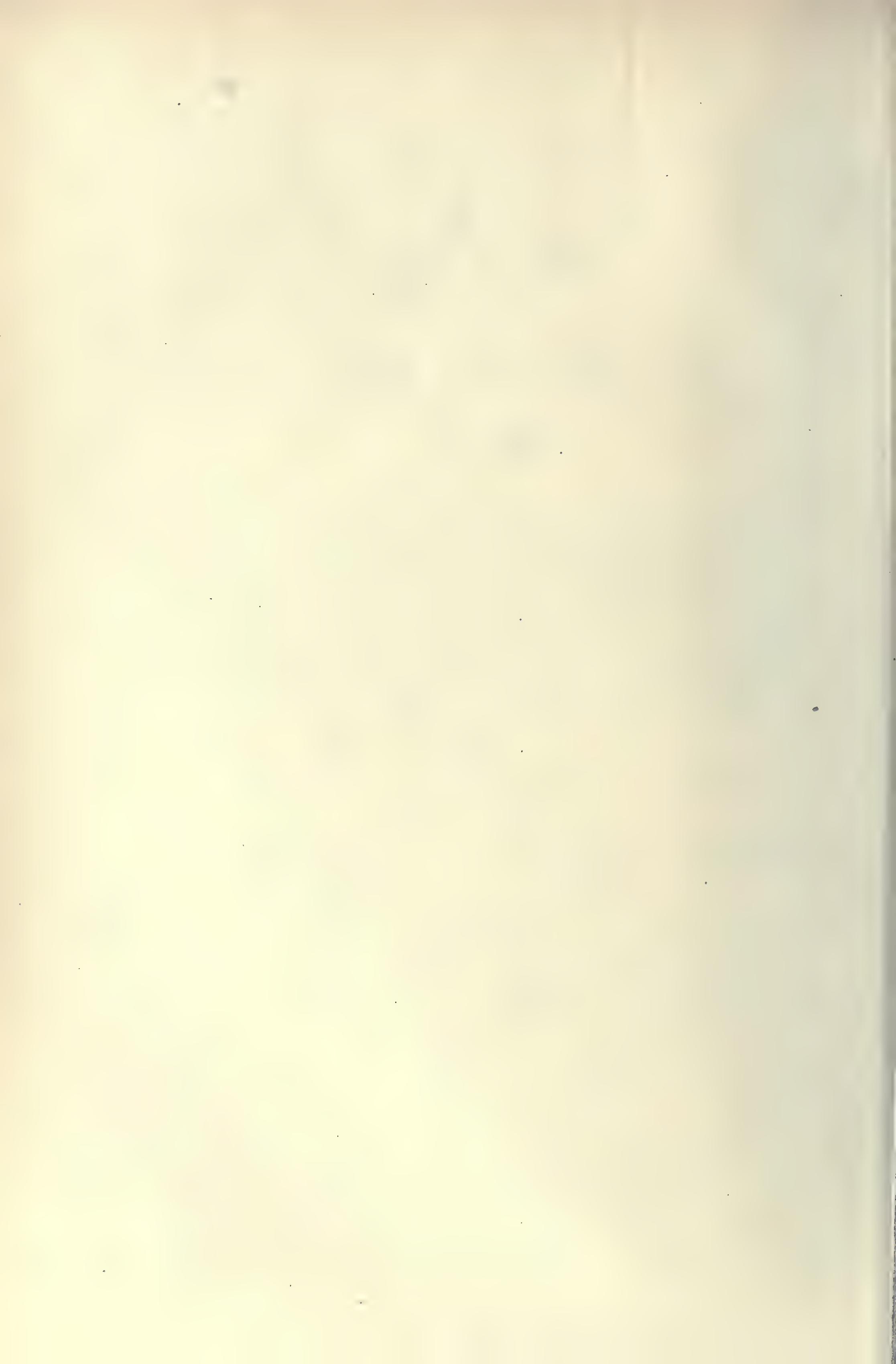
Fig. 2.



Blutelemente bei *Manson*-Färbung. Nach *Ruge*.

1. Blutplättchen.
2. Makrophagen aus der Milz, nur mit Pigment.
3. Makrophagen aus der Milz mit Malariaparasiten und Pigment.
4. Metachromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.
5. Kernhaltiges rotes Blutkörperchen.
6. Basophil gekörntes rotes Blutkörperchen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Quartana

Beispiel der Körpertemperatur	I. Anfallstag	Fieberfreier Tag	Fieberfreier Tag	II. Anfallstag
41° C	b Hitze			b Hitze
37° C	Frost Schweiß a c	d	e	Frost Schweiß a c

Tertiana

	I. Anfallstag	Fieberfreier Tag	II. Anfallstag	Fieberfreier Tag
41° C	b Hitze		b Hitze	
37° C	Frost Schweiß a c	d	Frost Schweiß a c	d

Tropica

	I. Anfall		II. Anfall	
	I. Tag	II. Tag.	III. Tag	IV. Tag
41° C		b d c	Fieberfreie Zeit zwischen 2 Anfällen	b d c
37° C	a		e a	

ematische Darstellung des Zusammenhanges des Fieberverlaufs mit den Entwicklungsstadien der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

lag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

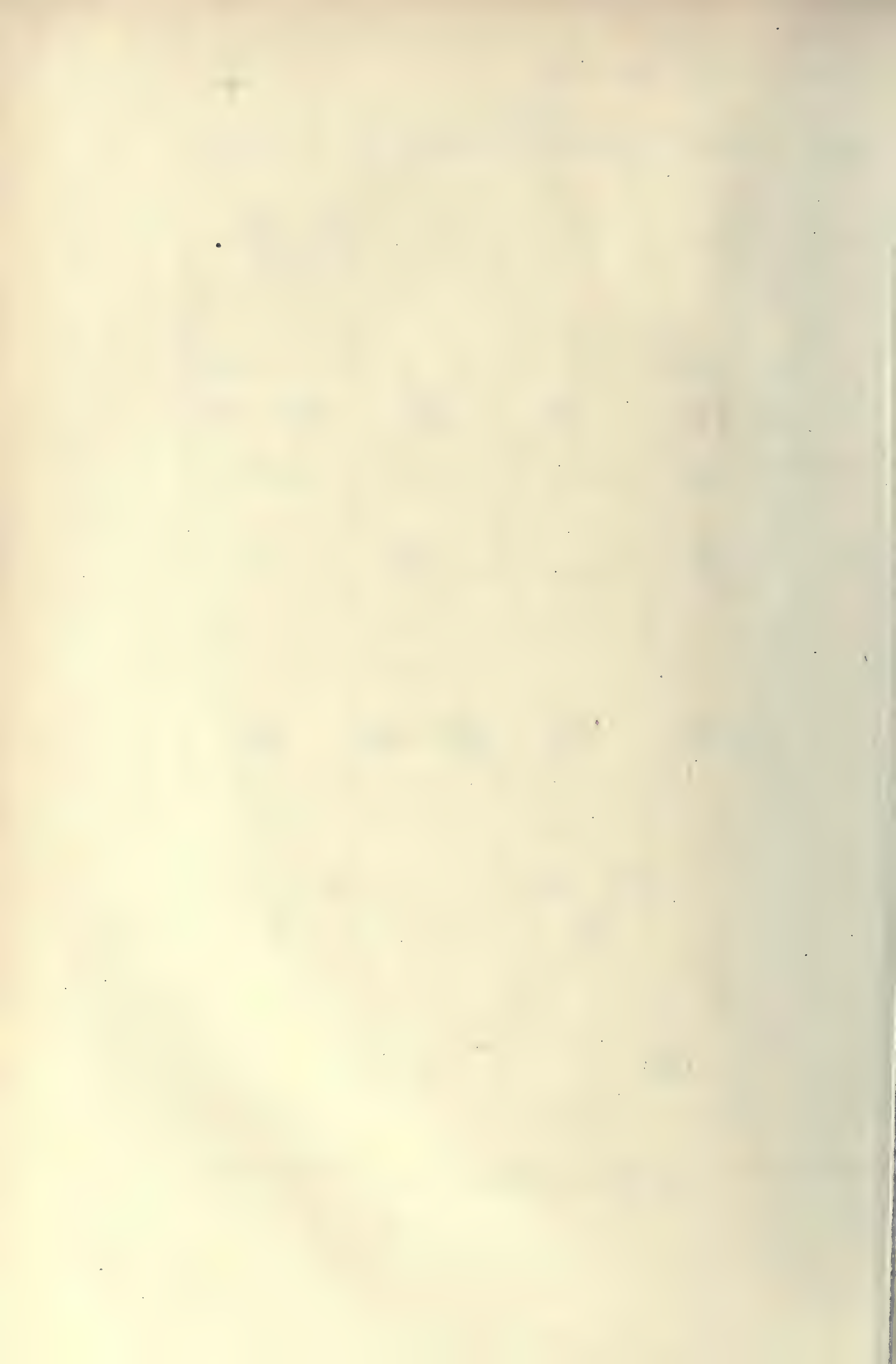
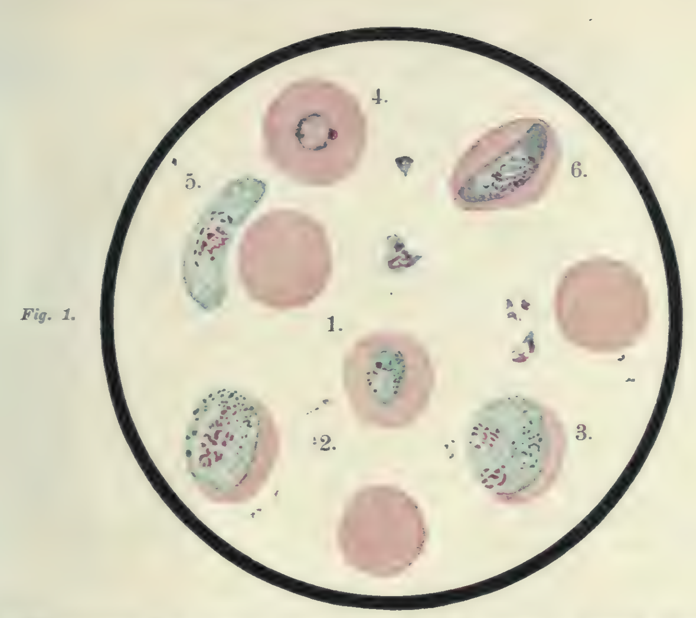
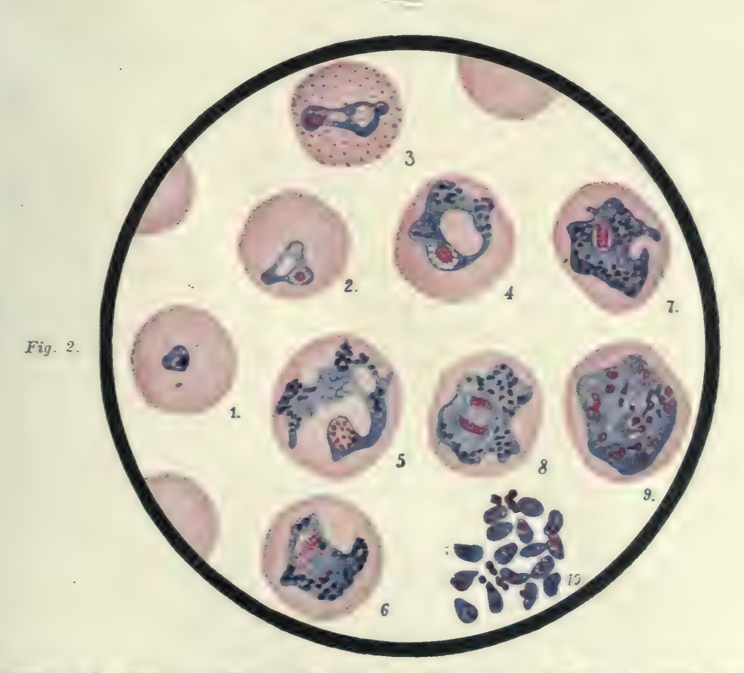


Fig. 1.



Quartan- und Tropicaparasiten bei starker Vergrößerung (nach *Hartmann* u. *Kisskalt*). Färbung nach *Giemsa*.
1. Halberwachsener, 2. fast erwachsener Quartanparasit. 3. Quartanparasit nach der ersten Kernteilung. — 4.—6. Tropicaparasiten: 4. Ringform, 5. weiblicher. 6. männlicher Gamet. — Zwischen den Blutkörperchen einige Blutplättchen.

Fig. 2.

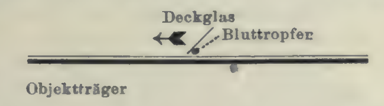


Entwicklung des Tertianparasiten und Verhalten des Chromatins bei Färbung nach *Romanowsky-Nocht*.
1. Jüngstes Stadium des Schizonten, kurze Zeit nach dem Eindringen des Merozoiten. — 2. 8 Stunden alter Schizont. — 3. Sogenannter mittlerer Tertianring. — 4. Sogenannter großer Tertianring. — 5. 36 Stunden alter Schizont. — 6. Verschmelzung des feinkörnigen Chromatins zu einer Äquatorialplatte im Kern. Die amöboide Bewegung hat fast ganz aufgehört. — 7. Teilung des Chromatins in die Tochterplatten. — 8. Auseinanderrücken der Tochterplatten, die unregelmäßige Gestalt annehmen. — 9. Kernvermehrung zur Schizogonie. — 10. Vollendete Schizogonie. (Nach *Schaudinn*.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien



geworden ist, wird es durch Einlegen in eine Mischung von Alkohol und Äther zu gleichen Teilen während 5—10 Minuten fixiert.



Als Färbemethode für diagnostische Untersuchungen ist unter anderen die *Manson*sche Färbung empfehlenswert, die in Anwendung einer verdünnten Borax-Methylenblaulösung besteht. Diese Färbung hat den Vorzug der größten Einfachheit und läßt alle Einzelheiten der Parasiten, soweit sie zur Diagnosenstellung nötig sind, schnell und gut erkennen. Die fertigen Präparate sollen eine hellgrüne Farbe zeigen. Die roten Blutkörperchen erscheinen meergrün, die Leukozyten mattblau in ihrem Plasma und dunkelbau in ihren Kernen. Die Malariaparasiten werden ebenfalls blau gefärbt, und zwar so, daß sie sich von den grünen Erythrozyten gut abheben und ihre Struktur, die Pigmentbildung usw. gut erkennen lassen. Die Kernbestandteile der Parasiten färben sich bei diesem Verfahren gewöhnlich nur bei Ringen, wo sie eine dunkelbläuliche Farbe mit einem Stich ins Rote annehmen; bei älteren Formen und Gameten sehen sie wie Vakuolen aus *(Nocht* und *Mayer)*. Für die Praxis genügt dieses Färbeverfahren vollständig. Bei einiger Übung und Kenntnis der normalen Blutelemente (vgl. Taf. **88**) fallen etwaige Parasiten sofort deutlich in die Augen, vorausgesetzt, daß das Präparat dünn ausgestrichen und nicht überfärbt ist.

Will man besonders schöne Bilder erzielen, so muß man die Chromatinfärbungsmethode anwenden, wie sie ursprünglich von *Ziemann* und *Romanowsky* angegeben und später von *Giemsa* zu einem einfachen und zuverlässigen Verfahren modifiziert worden ist. Bei diesen Färbungen erscheinen die Erythrozyten mattrosa (Eosinton), das Plasma der Lymphozyten und der großen mononukleären Leukozyten himmelblau mit vereinzelten roten Stippchen, das der polynukleären Leukozyten graurot. Die Kerne der Lymphozyten und Mononukleären sind dunkelviolett, die der Polynukleären lila gefärbt. Die an ihrem aufgefaserten Rand erkennbaren kleinen Blutplättchen erscheinen dunkelviolett bis schwarzrot *(Ruge)*. Die Malariaplasmodien heben sich durch ihre kobaltblaue Färbung scharf von den rosa gefärbten Erythrozyten ab und zeigen außerdem eine leuchtend rote Färbung ihrer Chromatinbestandteile (Taf. **86/87** u. **90**).

Wenn man bei der Untersuchung von Blutpräparaten, die nach der bisher beschriebenen Methode hergestellt sind, trotz sorgfältiger Durchmusterung mehrerer Präparate keine Parasiten findet, trotzdem aber den dringenden Verdacht aufrecht erhalten muß, daß es sich bei dem Patienten um Malaria handelt, so empfiehlt es sich, ein ursprünglich von *Ross* angegebenes, dann aber von *Ruge* u. a. modifiziertes Verfahren anzuwenden, das die Durchmusterung dickerer Blutschichten und somit auch die Untersuchung größerer Quantitäten des Blutes ermöglicht (sog. „Dicke Tropfenmethode").

Man verteilt 2 oder 3 mittelgroße Bluttropfen in dicker Schicht auf einem Objektträger und läßt sie staubsicher etwa 2 Stunden gut trocknen. Dann wird das Präparat ohne Fixierung mit Giemsalösung gefärbt, und zwar entweder mit der in gewöhnlicher Weise (1 Tropfen Stammlösung auf 1 *ccm* leicht alkalischen Wassers) verdünnten $^1/_2$ Stunde lang, oder mit einer durch Mischung von 1 Tropfen Stammlösung mit 2 *ccm* Wasser verdünnten 1—$1^1/_2$ Stunden lang. Die früher empfohlene vorherige Behandlung des Präparates mit destilliertem Wasser kann fortfallen, weil auch durch die Giemsalösung das Hämoglobin entfernt wird. Die gefärbten Präparate werden nachher vorsichtig gespült und — ohne Anwendung von Fließpapier — durch Senkrechtstellen der Objektträger getrocknet. Die Parasiten sind zwar durch die langsame Eintrocknung der dicken Blutschicht etwas geschrumpft und entstellt, aber für den Geübten in ihrer charakteristischen Färbung und Form zwischen den mehr oder weniger erhaltenen weißen Blutzellen und den Blutplättchen leicht und schnell auffindbar.

Von verschiedenen Autoren wurde empfohlen, die parasitenhaltigen Blutkörperchen durch Zentrifugieren des Blutes am Boden des Röhrchens anzureichern

oder die Parasiten aus dem nach Zusatz von Essigsäure zentrifugierten Blut im Bodensatz zu konzentrieren und aus letzterem Ausstrichpräparate anzufertigen *(Stäubli, Hegeler)*. Diese Verfahren haben jedoch keine besseren Resultate ergeben als die Untersuchung des „dicken Tropfens." *(Werner)*.

Wenn Malariaparasiten gefunden werden, wird es sich nach den früheren Auseinandersetzungen über den endogenen Entwicklungsgang meist unschwer entscheiden lassen, welcher Parasitenart sie angehören und in welchem Entwicklungsstadium sie sich zur Zeit der Blutentnahme befanden. Letzteres festzustellen, ist deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil nach der Entwicklungsphase der Zeitpunkt des nächsten zu erwartenden Anfalles mit annähernder Sicherheit berechnet werden kann. Und die Berechnung dieses Termins ist oft für die näheren Bestimmungen der Therapie wichtig.

Bemerkenswert für die Diagnose ist auch die Feststellung von *Stephens*, daß im akuten Malariaanfall die Zahl der Leukozyten vermindert ist (Leukopenie). Bestimmt man das relative Zahlenverhältnis der einzelnen Formen der weißen Blutzellen, so findet man:

	bei Malaria	im normalen Blut
kleine mononukleäre Leukozyten (Lymphozyten)	18—19%	20—25%
große „ „	26—41%	4—10%
polymorphkernige „	39—55%	65—70%
eosinophile „	0·4—0·6%	0·4%

Für die Parasitenzählung ist die von *Werner* eingeführte Ermittlung des zahlenmäßigen Verhältnisses von Parasiten zu den Leukozyten eines Präparates, wie sie bei Untersuchung mit der schwachen Vergrößerung leicht durchführbar ist, von Nutzen. Es lassen sich so Parasitenkurven gewinnen. Auch eine Differentialzählung soll nach *Werner* so möglich sein, wenn nach *Ehrlich*s alter Methode zwei Deckgläschen aufeinander abgezogen werden.

Epidemiologie.

Wenn wir nun kurz auf die **Epidemiologie der Malariafieber** eingehen, so gilt auch für diese Infektionskrankheit als wichtigste Tatsache, daß den Ausgangspunkt neuer Erkrankungen immer der kranke Mensch bildet. Von einem malariainfizierten Menschen aus bilden sich Malariaherde. Zumeist sind es die Mitbewohner desselben Hauses, die zuerst erkranken, aber auch auf benachbarte Häuser breitet sich der Infektionsstoff langsam durch Vermittlung der Mücken aus. Es entstehen Malariahäuser, Straßen und Dörfer mit malariainfizierten Menschen und Mücken. In den Tropen vollzieht sich das rascher als in den nördlichen und gemäßigten Klimaten, wo der Winter im allgemeinen die Malariaverbreitung unterbricht. Nur wenn die Anopheles Gelegenheit hatten, von einem Malariakranken Blut zu saugen, können sie die in ihnen weiterentwickelten Parasiten übertragen. Der Kreislauf der Erreger — Mensch-Mücke-Mensch — muß geschlossen sein, wenn es zu einer Ausbreitung der Malaria kommen soll, und zur Schließung dieses Kreises müssen wiederum bestimmte Bedingungen erfüllt sein. So muß vor allem die Außentemperatur genügend hoch sein, damit die Parasiten sich in der Mücke entwickeln können.

Die frühere Annahme, daß die Malariaparasiten sich im Boden halten und vermehren, ist längst verlassen worden. Diese „Bodentheorie" stützte sich besonders auf die Erfahrung, daß bei größeren Erdarbeiten die Zahl der Malariafälle häufig bedeutend anstieg. Man nahm infolgedessen an, daß durch die Aufwühlung

des Bodens die Erreger frei und nun durch Einatmung vom Menschen aufgenommen würden. Auch dem Trinkwasser hat man früher eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Ausbreitung der Malaria zuzuschreiben versucht. Diese Annahme wurde jedoch durch mehrfach wiederholte Experimente als irrig erkannt, welche zeigten, daß Bewohner malariafreier Gegenden, die Sumpfwasser aus malariaverseuchten Gebieten zum Trinken bekamen, von der Krankheit verschont blieben, während bisher gesunde Leute in Malariagegenden trotz der Versorgung mit einwandfreiem Trinkwasser an Fieber erkrankten.

Seitdem wir wissen, daß Stechmücken die Überträger der Malariaparasiten sind, sind uns die epidemiologischen Beziehungen dieser Krankheit erst völlig klar geworden. Es gibt heute wohl keine Frage bezüglich der Entstehung und Verbreitung der Malaria mehr, die sich durch die Moskitotheorie nicht befriedigend erklären ließe.

Das Auftreten der Malaria ist bekanntlich an bestimmte Jahreszeiten gebunden. Dies hat seinen Grund darin, daß zur Entwicklung der Malariaplasmodien in der Mücke, wie bereits mehrfach betont, höhere Temperaturen notwendig sind. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Tertian- und Quartanparasiten zu ihrer Entwicklung mindestens Wärmegrade von 16° C benötigen, Tropenfieberparasiten dagegen wesentlich höhere Temperaturen (etwa 25° C). Nur wenn die Entwicklung bereits begonnen hat, können niedrigere Temperaturen, wenn sie nicht zu lange anhalten, vertragen werden. Je höher die Temperatur ist, desto schneller geht der Entwicklungsgang im Anopheles vor sich. Deshalb erfolgt auch in tropischen Gegenden der Anstieg der Neuerkrankungsziffern nach Erreichung der geeigneten Lufttemperaturen viel schneller (nach *R. Koch* bei Temperaturen von 27° C in 3 Wochen) als bei den niedrigeren Wärmegraden nördlicher Länder (in Wilhelmshaven z. B. 28 Tage).

Die Infektion des Menschen geschieht vorwiegend zwischen Sonnenuntergang und Sonnenaufgang, denn die Anophelen sitzen während des Tages in dunklen Schlupfwinkeln und schwärmen in der Dunkelheit.

Die Mücken brauchen zum Absetzen ihrer Eier stehendes Wasser. Nicht nur Teiche und Gräben dienen ihnen als Brutplätze, sondern auch die kleinsten Wasserpfützen. Daher vermehren sich die Anophelen in Gegenden, wo ihnen geeignete Brutplätze in genügender Anzahl zur Verfügung stehen, z. B. in Sumpfgegenden, auch in besonders starkem Maße.

Es finden durch diese Tatsache verschiedene Beobachtungen eine ungezwungene Erklärung, die früher falsch gedeutet wurden, zunächst die bereits erwähnte Häufung von Neuerkrankungen bei größeren Erdarbeiten, Deichbauten usw. Es ist klar, daß bei Aufwühlung der Erdoberfläche auch zur Bildung vieler kleiner, durch Regen- und Gebrauchswasser gebildeter Wasserlachen Gelegenheit gegeben wird. Dadurch werden aber Brutplätze für die Mücken geschaffen, und wenn, wie das beispielsweise bei Deichbauten in der Nähe von Wilhelmshaven einwandfrei nachgewiesen werden konnte, die Mücken Gelegenheit haben, sich an zugewanderten, Malariakeime in ihrem Blute führenden Arbeitern zu infizieren, dann sind Neuerkrankungen unvermeidlich.

Auch die längst bekannte Tatsache, daß das offene Land im Vergleich zu den Städten eine wesentlich höhere Malariamorbidität aufweist, wird nunmehr klar. Im Inneren der Stadt finden die Anophelen eben nicht in dem Maße die für die Fortentwicklung ihrer Art günstigen Bedingungen. Sie halten sich deshalb vorwiegend außerhalb der Städte auf, wo ihnen Brutplätze in großen Mengen geboten werden. Je kultivierter eine Gegend ist, desto weniger pflegt auch Malaria in ihr zu herrschen, weil auch hier wieder die zunehmende Bebauung die Zahl der Brutstätten wesentlich reduziert.

In tropischen Gegenden, die ausgesprochene Regen- und Trockenzeiten aufweisen, steigt die Kurve der Malariaerkrankungen etwa 2 Monate nach Beginn der Regenperiode an. Auch diese Erfahrungstatsache erklärt sich leicht dadurch, daß die Mücken in der Regenzeit Brutstätten in Menge finden. Die jungen Generationen gebrauchen annähernd 4 Wochen zu ihrer Entwicklung und weitere 3 Wochen etwa zur Reifung der Parasiten. Zu diesen Zeiten hat man die Inkubationszeit des infizierten Menschen hinzuzurechnen.

An Bord von Schiffen kommen Neuinfektionen mit Malaria nur dann vor, wenn sich die Besatzung in malariaverseuchten Häfen aufgehalten hat. Wenn dagegen das Schiff weit draußen auf der Reede vor einem solchen Hafenplatz liegen bleibt und die Mannschaft nur am Tage an Land kommt, treten keine Neuerkrankungen auf. Der Anopheles fliegt, wenn ihn nicht günstige Luftströmungen forttragen, durchschnittlich nur 1, höchstens $1^1/_2$ *km* weit.

Von gegnerischer Seite sind bis in die neueste Zeit hinein die verschiedensten Einwände gegen die Moskitotheorie erhoben worden, aber sie alle lassen sich auf Grund unserer heutigen Kenntnisse leicht widerlegen. Immer wieder ist behauptet worden, daß es Fiebergegenden gebe, wo Anophelen nicht vorkämen. Diese Behauptung stützt sich aber nur auf mangelhafte Beobachtungen. Überall, wo Menschen mit Malaria infiziert werden, gibt es auch Anophelen; das ist durch sorgfältiges Aufsuchen der Mücken in den Wohnungen und ihre Züchtung aus den in Wassertümpeln gefundenen Larven zur Genüge bewiesen worden. Ferner wurde als Einwand erhoben, daß der Anopheles in den fieberfreien Zeiten, die sich in tropischen Gegenden von den Fieberzeiten deutlich abgrenzen lassen, keine Infektion hervorruft, obwohl er noch sticht. Diese eigenartige Tatsache hat ihren Grund darin, daß die Parasiten in jenen kühlen Monaten sich in der Mücke nicht weiter entwickeln, und stimmt durchaus mit den Erfahrungen *R. Koch*s überein, der trotz sehr zahlreicher Untersuchungen in der kühleren Jahreszeit niemals Sichelkeime in den Speicheldrüsen der Anophelen fand.

Die Neuerkrankungen zu Beginn der wärmeren Jahreszeit in den nördlichen Gegenden und Ländern der gemäßigten Zone müssen wir uns entweder dadurch erklären, daß infizierte Anophelen an dunklen warmen Orten, z. B. in Ställen oder Kellerräumen, überwintern und die Sichelkeime in entwicklungsfähigem Zustande während dieser Zeit beherbergen, oder aber dadurch, daß sie sich erst im Beginn der neuen Fieberperiode an Rezidivkranken von neuem infizieren. Es kann wohl kaum zweifelhaft sein, daß in kälteren Ländern für die in den Zimmern überwinternden Anophelen durch das Heizen ein „künstliches Klima“ geschaffen wird, und daß infizierte Mücken deshalb unter besonders günstigen Umständen in dem gleichen Hause auch zur Winterszeit die Krankheitskeime übertragen können.

Will man sich in malariadurchseuchten Ländern ein Bild von der Ausbreitung der Krankheit in der Bevölkerung machen, so gibt die Feststellung der Milzschwellung wichtige Anhaltspunkte. Bei Kindern bis zu 5 Jahren kann ein Milztumor mit größter Wahrscheinlichkeit auf Malaria zurückgeführt werden, wie z. B. sehr deutlich aus der folgenden Tabelle ersichlich ist, die *Panse*s Untersuchungsergebnisse in Tanga (Ostafrika) wiedergibt:

Alter der Untersuchten	Zahl der Untersuchten	Milzschwellung war vorhanden: bei positivem Blutbefund	bei negativem Blutbefund	insgesamt	Milzschwellung fehlte: bei positivem Blutbefund	bei negativem Blutbefund
unter 2 Jahren . .	12	6	1	53·3%	1	4
2—5 Jahre . . .	74	37	10	63·5%	15	12
6—10 „ . . .	95	15	15	31·5%	16	49
11—15 „ . . .	30	1	5	20%	4	20

Immunität.

Über die Frage, ob es eine natürliche oder künstlich erworbene **Immunität** gegen Malaria gibt, herrschten lange Zeit die widerstreitendsten Anschauungen. Aus der Erfahrung, daß die Eingeborenen der Küstengebiete Ostafrikas nur selten und dann meist leicht an Malaria erkranken, schloß man auf eine natürliche Unempfänglichkeit der Neger. Dem ist jedoch nicht so. Durch *R. Kochs* Untersuchungen wissen wir, daß es sich hier nicht um eine natürliche, sondern um eine im Laufe der Jahre erworbene Immunität handelt. Als die kleinen Kinder systematisch auf das Vorhandensein von Parasiten untersucht wurden, stellte es sich heraus, daß sie in überaus großer Zahl, in einzelnen Gegenden bis zu 100% infiziert waren. Mit zunehmendem Alter der Kinder nahm auch die Prozentzahl der positiven Blutbefunde ab, nur die Milzvergrößerung ließ vermuten, daß Malaria vorlag oder vorgelegen hatte. Durch Rückfälle und fortwährende Neuinfektionen bildet sich eben bei den Eingeborenen, falls sie nicht in früheren Jahren den Fiebern erliegen, allmählich ein hoher Immunitätsgrad aus, sodaß die Erwachsenen gegen Malaria fast völlig refraktär sind. Bei Europäern, Kindern sowohl wie Erwachsenen, wird eine Immunisierung viel schwieriger erzielt. Bei dieser Immunität handelt es sich aber, wie die neueren Forschungen ergeben haben, um eine sogenannte „Immunitas non sterilisans". Wenn man das Blut der Erwachsenen wiederholt nach der Methode des dicken Tropfens (S. 1085) untersucht, findet man doch zeitweise Parasiten, die eben nur nicht zu Fieber oder sonstigen, leicht erkennbaren Krankheitserscheinungen führen. Die einmal infizierten Menschen bleiben dauernd Parasitenträger. Es liegt also eigentlich eine „latente Malaria" vor. Eine derartige „Immunisierung" tritt zudem, wie *Dempwolff* feststellte, nur in Gegenden ein, in denen die Eingeborenen ständig unter dem Reiz der Neuinfektion stehen: nur dieser ständige Reiz erzielt und unterhält die Immunität. An Orten, an denen malariafreie Zeiten mit ausgesprochenen Malariazeiten abwechseln („Saisonmalaria"), kommt es nicht mehr so regelmäßig zur Ausbildung einer Immunität, und ebenso erlischt diese meist, wenn Leute, die in einer ständig malariadurchseuchten Gegend immun werden, in Gegenden mit Saisonmalaria auswandern.

Diese Malaria-Immunität, die zu der früher geschilderten relativen Immunität oder Resistenz bei Tuberkulose in Parallele zu setzen ist, ist nur für die Fieberart wirksam, die zu ihrer Bildung Veranlassung gab. Wenn z. B. ein Mensch sich eine Immunität durch Überstehen von Tropenfieber erwarb, ist er gegen Tertian- und Quartanfieber keineswegs geschützt.

Malariaprophylaxe.

Auf Grund der Erfahrungen über das Wesen und die Epidemiologie der Malariafieber ist durch exakte wissenschaftliche Untersuchungen die Möglichkeit bewiesen worden, durch **prophylaktische Maßnahmen** den Ausbruch von Malariaerkrankungen zu verhüten. Die richtige Anwendung des Chinins setzt uns, wie zuerst *R. Koch* und die Gebrüder *Plehn* zeigten, in den Stand, nicht nur den einzelnen Menschen vor der Erkrankung zu schützen, sondern auch, wie wir später sehen werden, Malariaepidemien wirksam zu bekämpfen. Wenn in einigen besonders schwer verseuchten Ländern und namentlich unter den schwierigen Ver-

hältnissen eines Krieges die Erfolge der Malariaprophylaxe nicht voll und ganz in Erscheinung treten, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß es sich hier um Ausnahmen von der Regel handelt, die die allgemein anerkannten, äußerst segensreichen Wirkungen der planmäßigen Chininanwendung nicht in Frage stellen können. Die letztere bezweckt, daß im Körper immer so viel Chinin kreisen soll, daß die durch Stiche infizierter Anophelen aufgenommenen Parasiten so frühzeitig abgetötet werden, daß sie sich nicht vermehren und Anfälle hervorrufen können.

R. Koch schlug ursprünglich in Rücksicht auf die häufigste Inkubationsdauer der Malaria vor, an jedem 10. und 11. Tage 1 *g* Chinin zu nehmen. Es zeigte sich aber bald, daß die 9tägigen Pausen zu lang waren, daß in ihnen gelegentliche Resorptionsausfälle, die aus irgend einem Grunde auch bei regelmäßiger Prophylaxe (z. B. bei Durchfällen und Magenkatarrh) eintreten können, zu große Bedeutung hatten und dadurch den Erfolg in Frage stellten. Man verkürzte daher die Pausen bis auf 5 Tage und gab an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeder Woche je 1·0 *g* Chinin, nach *Nocht* zweckmäßig in mehreren Einzelgaben am Tage verteilt. Diese Art der Chininprophylaxe hat sich z. B. im früheren Deutsch-Ostafrika gut bewährt. In stark infizierten Gegenden war im Kriege 1914/18 noch wirksamer das *Ziemann*sche Verfahren, bei dem alle 4 Tage oder immer an 2, und zwar immer denselben Wochentagen (z. B. am Mittwoch und Sonntag) je 1·0 *g* Chinin gegeben wird. Wird das Chinin in 2 Malen — morgens und abends je zur Hälfte — genommen, so werden Belästigungen fast ganz vermieden, sind zum mindesten auch bei empfindlichen Leuten sehr gering. Am wenigsten belästigt das *Celli*sche Verfahren, bei dem täglich 0·25—0·3 *g* Chinin gegeben wird. Bei ihm muß aber, wie *Nocht, Eugling* u. a. mit Recht betonen, — analog den therapeutischen Erfahrungen mit lange fortgesetzten täglichen Gaben von 1·0 *g* Chinin und mehr — mit einer allmählich eintretenden Abstumpfung der Chininwirkung gerechnet werden. Es wird sich deshalb empfehlen, diese tägliche Prophylaxe, wenn angängig, nicht zu lange fortzusetzen, sondern überall, wo es nur möglich ist, durch die Pausenprophylaxe zu ersetzen oder mit ihr abwechseln zu lassen.

Welche Methode der Chininprophylaxe für ein bestimmtes malariaverseuchtes Gebiet die geeignetste ist, kann nur ein in der Malariapathologie erfahrener Arzt unter Berücksichtigung der besonderen lokalen Verhältnisse bestimmen. Es wird dringend gewarnt, weniger Chinin nach eigenem Ermessen, besonders in größeren Pausen zu geben, etwa weil auch dabei kein Fieber beobachtet wird. Die Malariainfektion braucht sich klinisch zunächst nicht als Fieber zu zeigen, aber ungenügendes oder unregelmäßiges Chininnehmen schafft latente Infektionen, die bei Erkältungen (Übertritt in kühlere Gegenden), Magendarmstörungen, Anstrengungen oft erst nach längerer Zeit klinisch deutlich in Erscheinung treten, der Behandlung gegenüber viel hartnäckiger sind als frische Fälle und außerdem die Gefahr erhöhen, daß bei Schädigungen Schwarzwasserfieber auftritt.

Kinder, die regelmäßig Chinin erhalten können, sollen nach der Vorschrift von *Ross* für jedes 3. Lebensjahr 0·06 *g* Chinin, über 12 Jahre alte Kinder je 0·3 *g* Chinin erhalten. Kinder, die nur 2—3mal in

der Woche kontrolliert werden können, bekommen 0·06 *g* für jedes 2. Lebensjahr.

Wenn bei einer derartigen, seit Betreten der malariaverseuchten Gegend ganz regelmäßig durchgeführten Chininprophylaxe ein Mensch von einer infizierten Mücke gestochen wird, kommt es in der Regel nicht zu einer Entwicklung der Malariaparasiten in seinem Blute, weil das Chinin die jungen Formen sicher abtötet. Nur in seltenen Fällen bricht die Krankheit später nach Aussetzen des Chinins aus, unter Umständen erst längere Zeit nach dem Verlassen der Malariagegend. Man kann sich solche Fälle, die einwandfrei beobachtet worden sind, nur dadurch erklären, daß sich trotz des Chinins besonders chininresistente Parasitenformen, wahrscheinlich Makrogameten, im Körper ansammeln und längere Zeit entwicklungsfähig erhalten. Daß man sich durch regelmäßigen Chiningebrauch auch in verrufenen Fiebergegenden malariafrei erhalten kann, ist durch zahlreiche Erfahrungen sicher erwiesen. Es muß diese Chininprophylaxe aber mit unerbittlicher Strenge und peinlichster Genauigkeit durchgeführt werden, weil auch nur einmaliges Auslassen der Chiningaben naturgemäß eine Infektion zur Folge haben kann.

Die Wirksamkeit der Chininprophylaxe ist nach den Erfahrungen des Krieges 1914/18 allerdings früher überschätzt worden, soweit das Zustandekommen der Infektion in Frage kommt. Das Chinin verhindert auch bei regelmäßiger Einnahme nicht immer das Auftreten von Infektionen, die dann allerdings chronisch und latent verlaufen können, um erst nach Aufhören der Chinindarreichung manifest zu werden. Trotzdem bleibt der Wert der Chininprophylaxe ein großer. Denn die Infektionsgefahr, die von einem unter Chininwirkung stehenden „latenten" Parasitenträger ausgeht, ist gering, weil bei ihm nur selten Parasiten im Blute kreisen, die von den Mücken aufgenommen und übertragen werden könnten. Die Chininprophylaxe schützt sicher die Mehrzahl der Infizierten vor den Anfällen und erhält sie arbeitsfähig. Truppen, die unter Chininschutz stehen, bleiben, wie der Weltkrieg bewies, schlagfertig. Mit der strengen Durchführung der Chininprophylaxe muß eine sehr gewissenhafte Behandlung und Nachbehandlung der etwa eintretenden Erkrankungen Hand in Hand gehen (s. S. 1097).

Die westafrikanische Station der deutschen Marine hatte nach den Angaben von *Mühlens* in den Jahren 1893—1901 609 Neuerkrankungen und 409 Rückfälle an Malaria aufzuweisen; als 1901 eine rationelle Nachbehandlung der Fieber und Chininprophylaxe eingeführt wurde, sank in den Jahren 1901—1904 die Zahl der Neuinfektionen auf 119, die der Rezidive auf 9. Unverkennbaren Einfluß hat die Chininprophylaxe nach dem übeinstimmenden Urteil der Tropenärzte besonders auch auf die Zahl der Schwarzwasserfieber-Erkrankungen. *Ziemann* beobachtete solche bei Nichtprophylaktikern in 60% († 28%), bei Prophylaktikern in 17% († 4·3%) der Malariafälle.

Auf die anderen Mittel, die der Malariaprophylaxe dienen, den Gebrauch von Moskitonetzen, Schleiern und Handschuhen, die Einrichtung mückensicherer Wohnungen usw., kann hier nicht ausführlicher eingegangen werden. Auch diese Maßnahmen weisen bei strenger Durchführung ausgezeichnete Erfolge auf. Sie sind besonders wirksam, wenn sie mit einer ausgiebigen Verwendung des Chinins Hand in Hand gehen. Auf die Mückenbekämpfung wird noch eingegangen werden.

Bekämpfung der Malaria.

Das Chinin ermöglicht eine **Ausrottung der Malariafieber in verseuchten Gegenden.** *Koch*s Malariabekämpfungssystem geht darauf hinaus, durch konsequente und sachgemäße Behandlung aller infizierten Menschen den Mücken die Gelegenheit zu nehmen, daß sie sich an diesen infizieren. Der Kreislauf Mensch-Mücke-Mensch wird durchbrochen, wenn in dem infizierten Menschen die Parasiten planmäßig durch das Chinin vernichtet werden. Es muß zu diesem Zwecke bei allen Menschen der betreffenden Gegend, auch bei den kleinsten Kindern, systematisch eine wiederholte Untersuchung des Blutes auf Malariaparasiten vorgenommen werden, und alle als infiziert Befundenen müssen so lange behandelt werden, bis sie sicher frei von Plasmodien sind. Man geht also auch hier in analoger Weise, wie es bei der Bekämpfung der Cholera, der Pest, des Typhus usw. geschieht, den einzelnen Krankheitsfällen nach und macht diese als Quellen weiterer Infektionen unschädlich. Daß die Durchführung der *Koch*schen Malariabekämpfung namentlich in Gegenden, wo die Bevölkerung stark fluktuiert, mit nicht geringen Schwierigkeiten verknüpft ist, liegt auf der Hand. Aber es fällt gar nicht so schwer ins Gewicht, wenn wirklich ein Infizierter der Untersuchung entgeht. Man wird auf ihn aufmerksam, sobald er zu Neuerkrankungen in seiner Umgebung Veranlassung gibt, und muß dann gegen den neuen Herd sofort energisch vorgehen.

Die Erfolge der *Koch*schen Malariabekämpfung sind überall, wo sie sachgemäß und lange Zeit durchgeführt wurde, sehr befriedigend gewesen. Es ist nicht nur in kleinen, leicht übersehbaren Gebieten, z. B. auf Inseln, gelungen, der Malaria völlig Herr zu werden, sondern auch in größeren Distrikten Afrikas hat sich die Methode durchaus bewährt. Allerdings braucht man Zeit, um die Prophylaxe wirksam zu gestalten. Es wäre verkehrt, anzunehmen, daß sich innerhalb weniger Monate eine Krankheit, an der Menschen mehrere Jahre leiden, in einem durchseuchten Distrikte ausrotten läßt. Dazu gehören unter Umständen Jahrzehnte anstrengender Arbeit.

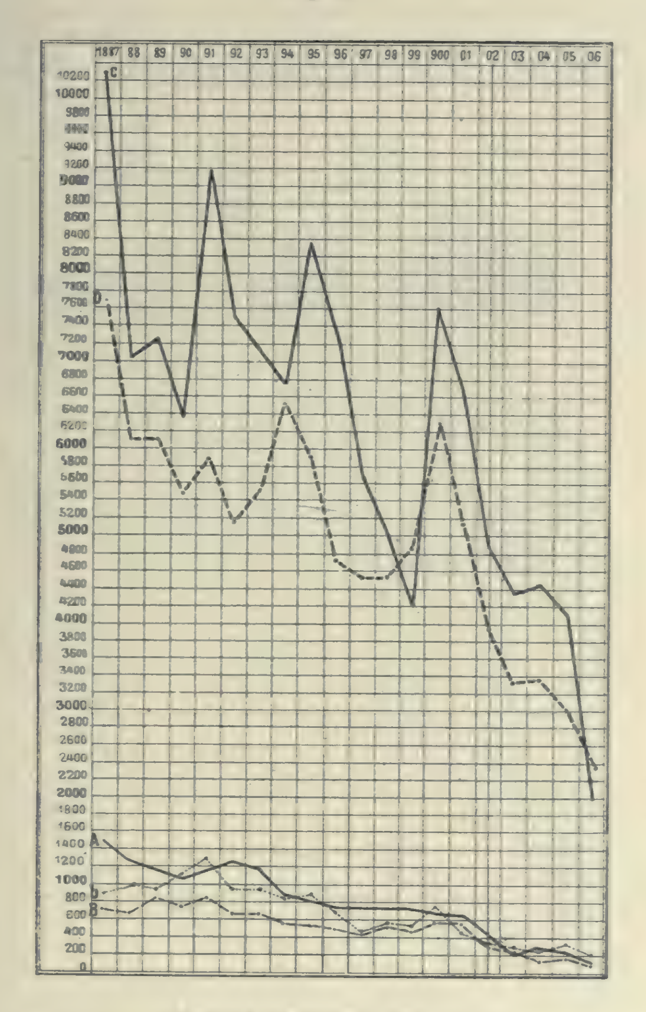
Die systematisch durchgeführte Chininprophylaxe und die Behandlung aller Malariaerkrankungen mit Chinin bis zur Heilung hat in dem von Malaria so stark heimgesuchten Italien zu einer raschen Abnahme der Malariamortalität geführt *(Gosio)*. Ein deutliches Bild der Erfolge geben die in den Fig. 169—171 wiedergegebenen graphischen Darstellungen und folgende Tabelle:

Staats-Chininverbrauch und Malariasterblichkeit in Italien.

Chininverbrauch		Malariasterblichkeit	
Finanzjahr	verkaufte *kg*	Jahr	Todesfälle
1902—1903	2 243	1900	15 865
1903—1904	7 234	1901	13 338
1904—1905	14 071	1902	9 903
1905—1906	18 712	1903	8 512
1906—1907	20 723	1904	8 501
1907—1908	24 351	1905	7 838
		1906	4 871
		1907	4 160

Mit der Zunahme der Chininverabreichung geht also eine ständige Abnahme der Malariasterblichkeit Hand in Hand. Zur Durchführung der Chininprophylaxe sind besondere Angestellte des Staates ernannt, die unter ärztlicher Leitung das Chinin an die nomadisierende Bevölkerung verteilen. An Unbemittelte wird es vom Staate unentgeltlich abgegeben. Nach der Vorschrift *Cellis* erhält der Erwachsene

Fig. 169.



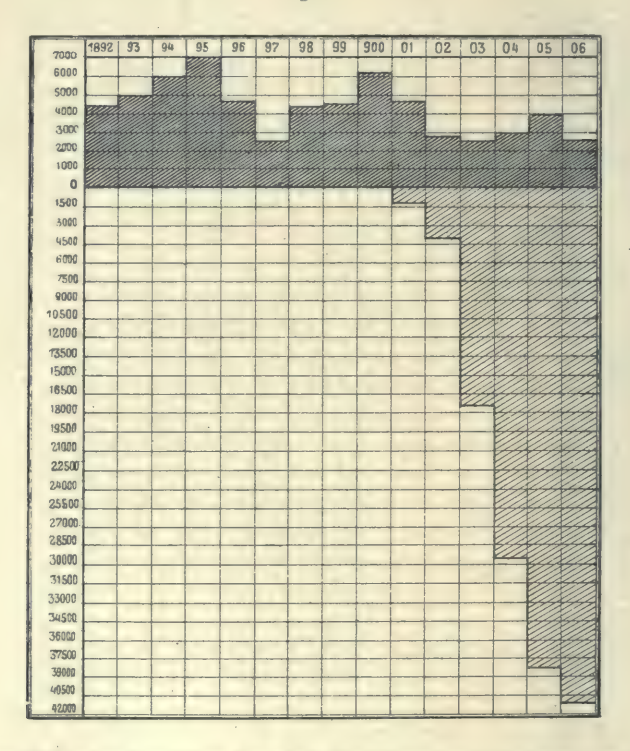
Abnahme der Mortalität an Malaria in
***A* Norditalien, *B* Mittelitalien, *C* Süditalien, *D* Sizilien, Sardinien. *b* Lazio.**

täglich 0·4 *g* Chininum bisulfuricum, das Kind 0·2 *g*. Diese Art der Chininprophylaxe soll zu keinerlei Gesundheitsstörungen wie Ohrensausen usw. führen, da sehr schnell eine Gewöhnung an das Mittel eintritt. Eine solche Behandlung kann unbedenklich 5—6 Monate, eventuell auch länger fortgesetzt werden.

Außer der Chininanwendung ist bei der Malariabekämpfung von größter Wichtigkeit die möglichst weitgehende **Vernichtung der Mücken.** Wenn man nach Möglichkeit alle Sümpfe austrocknet, alle stehenden

Gewässer ableitet und die Entstehung unnötiger Wasseransammlungen in der Nähe der menschlichen Wohnungen verhütet, wenn man ferner dort, wo sich dies nicht erreichen läßt, die Oberfläche aller Gräben, Tümpel usw. mit Petroleum übergießt, wird man die Möglichkeit der Entwicklung von Mückenlarven wesentlich beschränken. Wasseransammlungen, die zur Entnahme von Trink- oder Gebrauchswasser oder als Viehtränken dienen oder sonstwie wirtschaftlich unentbehrlich sind und nicht mit Petroleum übergossen werden dürfen, werden zweckmäßig mit Fischen oder Insekten besetzt, die als Mückenlarvenfeinde bekannt sind.

Fig. 170.



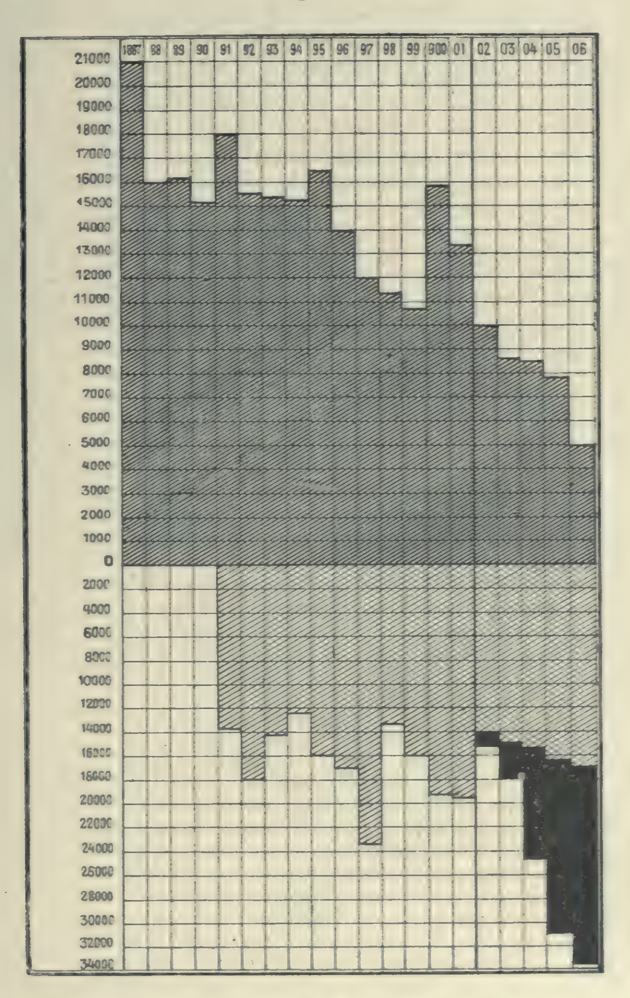
Malaria-Mortalität in den Hospitälern Roms und Chininprophylaxe in der römischen Campagna.
▨ Todesfälle. ///// mit Chinin prophylaktisch behandelte Personen.

Unter diesen haben sich die Notonekten (Rückenschwimmer) besonders bewährt, ferner Libellenlarven, Schwimmkäfer und ihre Brut, Wasserwanzen und Wasserskorpione.

Im W i n t e r muß man gegen die Mücken vorgehen, die in dunklen Räumen, namentlich in Kellern, Ställen und Aborten, deren Gerüche sie anlocken, und in gegen Kälte geschützten Hohlräumen von Mauerwerk überwintern. Meist sind dies weibliche befruchtete Exemplare. Zu ihrer Vernichtung eignen sich das Abbrennen mit kleinen Spirituslampen oder Fackeln, die Blausäurevergasung, das Verbrennen mückenbetäubender Mittel (schweflige Säure, Pyrethrummischung, Tabak-Salpetergemisch) in den möglichst gut abgedichteten Räumen oder das Ab-

spritzen mit Pyrethrumtinktur. Mikrothan oder Formaldehydseifengemischen. Die durch die letztgenannten Verfahren nur betäubten Mücken müssen zusammengekehrt und verbrannt werden. [Nähere Angaben über Mückenbekämpfung enthält das vom Reichs-Gesundheitsamt in Berlin herausgegebene Merkblatt „Die Mückenplage und ihre Bekämpfung“.]

Fig. 171.



Malariasterblichkeit und Chininverbrauch in Italien.
Zahl der Malariatodesfälle seit 1887. Kilogramm Chinin, durch die Privatindustrie geliefert. Kilogramm Chinin, vom Staate geliefert.

Daß auch diese Maßnahmen, wenn sie streng durchgeführt werden, sehr viel Gutes stiften, unterliegt keinem Zweifel, aber eine völlige Ausrottung der Mücken gelingt dadurch nun und nimmer. Die Anophelen werden doch Mittel und Wege finden, für ihre Nachkommenschaft zu sorgen, sie werden ihre Eier in alle möglichen Wasseransammlungen

ablegen, die nicht so leicht auffindbar sind. Als solche sind z. B. geringe Wassermengen gefunden worden, die sich in der Regenzeit der Tropen in den Blattscheiden gewisser Palmenarten bilden. Das Vorgehen gegen die Mücken wird also für sich allein bei der Malariabekämpfung niemals zu durchschlagenden Erfolgen führen, bietet aber eine wesentliche und unerläßliche Ergänzung der früher geschilderten Maßnahmen.

Besonders zu erwähnen ist noch, daß namentlich in Ländern, in denen die Malaria noch nicht weit verbreitet ist — wie z. B. in Deutschland — die Anzeigepflicht für alle Erkrankungsfälle ein unbedingtes Erfordernis für eine schnell einsetzende, wirksame Bekämpfung bilden muß.

Chinintherapie.

Die Feststellung der Parasitenart und der zeitlichen Verhältnisse ist auch für die **Chinintherapie** der Malaria bedeutungsvoll. Nach Verabreichung des Chinins lassen sich, wie *Schaudinn* feststellte, an den Malariaparasiten ganz bestimmte Veränderungen nachweisen. Wie die Wirkung des Chinins zustande kommt, muß noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Man weiß noch nicht, ob das Chinin direkt oder mittelbar, z. B. durch spezifische Beeinflussung bestimmter Zellgruppen des Körpers wirkt. Es werden nicht alle Formen der Malariaparasiten gleichmäßig beeinflußt. Am empfindlichsten gegen das Mittel sind die allerjüngsten Parasiten; aber auch die älteren Schizonten bis zu den erwachsenen, auch den schon in Teilstücke zerfallenen Parasiten, werden stark angegriffen. Die geschlechtlichen Formen dagegen, namentlich die weiblichen Gameten, die nach *Schaudinn* durch Rückbildung zu Schizonten die Rezidive bedingen können, werden viel weniger beeinflußt. Aber auch unter den Schizonten bleiben selbst nach starken Chiningaben immer einzelne Individuen, offenbar die widerstandsfähigsten, am Leben. Hieraus ergeben sich ganz bestimmte Anhaltspunkte für das therapeutische Vorgehen, die namentlich *Nocht* auf Grund seiner großen Erfahrungen im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg präzisiert hat.

Die Anhänger der direkten Wirkung des Chinins führen vor allem die Versuche von *Binz*, *v. Prowazek* und *Giemsa* an. Diese Autoren wiesen nach, daß das Chinin auf Amöben und andere Protozoen in vitro stark parasitizid wirkt. Aber die zur Abtötung der Protozoen notwendigen Konzentrationen können bei der Therapie wegen der Giftwirkung des Chinins auf den Körper der Parasitenträger nicht annähernd erzielt werden. Auch die „Chininformen“ der Malariaparasiten brauchen nicht notwendig durch die direkte Chininwirkung zustande zu kommen. Die auf Malariaparasiten beschränkte Heilwirkung des Chinins, das bei anderen Protozoeninfektionen (z. B. Typanosomenkrankheiten) gar keine Heilwirkung entfaltet, läßt sich jedenfalls durch die in vitro beobachtete direkte Abtötungskraft gegenüber Protozoen nicht erklären *(Nocht)*. Ebensowenig sind aber bisher einwandfreie Unterlagen für die Vorstellung der Art, wie das Chinin indirekt wirken könnte, vorhanden. Man ist über Hypothesen nicht hinausgekommen. Bei der indirekten Chininwirkung hat man an eine Erhöhung der Resistenz und als deren Folge an die vermehrte Abwehrwirkung des Körpers mit seinen verschiedenen Hilfsmitteln gedacht oder an die Folgen der Chininspeicherung in den Wirtzellen der Parasiten, den roten Blutkörperchen. Nach der von *Morgenroth* aufgestellten sogen. „Repulsionshypothese“ gehen die Parasiten zugrunde, weil sie am Eindringen in die roten Blutkörperchen durch das in diesen enthaltene Chinin verhindert werden und sich infolgedessen nicht ernähren und vermehren können.

Durch 2—3malige, wenn auch noch so hohe Chinindosen kann man weder eine Malariainfektion heilen, noch Rezidive mit Sicherheit verhindern, sobald sich Makrogameten gebildet haben. Die Bildung der

weiblichen Geschlechtsformen erfolgt aber so früh nach der Infektion, meist schon nach dem 2. oder 3. Fieberanfall, daß es notwendig ist, jeden Malariakranken so früh als möglich zu behandeln, um die Gefahr der Rezidive zu vermindern. Den günstigsten Moment für die Verabreichung des Chinins würde der Zeitpunkt darstellen, in dem die Mehrzahl der Parasiten noch nicht ausgewachsen ist oder sich zu Geschlechtsformen umgewandelt hat. Daher ist die alte Regel, das Mittel 4—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall zu geben, an sich durchaus richtig. Aber es ist oft schwer, die Zeit richtig zu treffen. Am besten beginnt man mit der Chininbehandlung sofort, ohne Rücksichtnahme auf die Anfälle oder die fieberfreien Intervalle. Wenn man in der nachstehend angegebenen Weise vorgeht, ist man sicher, daß gerade zur richtigen Zeit genügende Chininmengen im Körper vorhanden sind.

Die Methoden, wie das Chinin therapeutisch verabreicht wird, sind ebenso zahlreich, wie die für die Prophylaxe empfohlenen. Einig sind sich die Autoren in der Mehrzahl nur darin, daß als Tagesmenge 1·0 *g* zu geben ist. Darüber hinauszugehen, ist überflüssig und hat stärkere Nebenwirkungen zur Folge. Die Tagesmenge wird zweckmäßig in Einzelgaben von 0·25 *g* verteilt (sog. *Nocht*sches Verfahren), wobei die Nebenerscheinungen geringer und die Resorptionsverhältnisse günstiger sind. Die Chininverabreichung muß längere Zeit fortgesetzt werden, wenn Rezidive vermieden werden sollen. Das Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blut genügt keinesfalls, um eine Heilung anzunehmen.

Die angewandten Chininpräparate sollen rein und frisch sein und sich gut lösen (Kapseln! Pillen!). Am empfehlenswertesten für die innerliche Verabreichung sind das Chininum hydrochloricum und das Chininum sulfuricum. Dihydrochininum hydrochloricum ist noch etwas wirksamer, dagegen sind Chininum tannicum und Euchinin weniger zuverlässig *(Nocht)*. Kindern gibt man zweckmäßig Chininschokolade in einer Menge, die der 2—2½fachen Dosis des reinen Chinins entspricht. An letzterem sollen so viel Dezigramme verabfolgt werden, als das Kind Jahre zählt.

Das Chinin wird in der eben genannten Dosierung täglich ohne Pause gegeben, solange noch Fieber auftritt, und nach dem letzten Fiebertage noch 5 Tage lang; dann soll man eine 4tägige Pause folgen lassen und danach zwischen 3tägiger Chininbehandlung und 4tägigen Pausen abwechseln. Länger als 5—6 Wochen braucht die Behandlung in dieser Weise nicht zu dauern, wenn nicht Blutarmut und andere klinische Erscheinungen eine Verlängerung angezeigt erscheinen lassen. Für das Aussetzen der Behandlung soll nicht allein der fehlende Parasitenbefund, sondern auch der Allgemeineindruck des Kranken und der klinische Befund maßgebend sein.

In allen Fällen, in denen die Resorption des Chinins in Frage gestellt ist (Magen- und Darmkatarrh, ruhrartige Erkrankungen, Achylie, Chininempfindlichkeit, die sich im Eintreten von Durchfällen nach Chinin äußert, Erbrechen, Somnolenz, Bewußtlosigkeit, sehr hohes Fieber, sonstiger schwerer Allgemeinzustand) oder wo die Beobachtung auf mangelhafte Chininwirkung hindeutet, ist das Chinin intramuskulär zu geben. Man spritzt in solchen Fällen am besten Urethan-Chinin unverdünnt (gewöhnlich 1·0 *g* Chinin, bei Tropenfieber in den ersten 2—3 Tagen des Anfalls auch 2mal täglich 1·0 *g* Chinin) in die Gesäßmuskeln. Die Einspritzung muß bei entspannten Muskeln und Nerven vorgenommen werden, und zwar grundsätzlich in das obere äußere Viertel der Gesäßhälfte.

Wo es auf eine besonders schnelle Chininwirkung ankommt, ist die intravenöse Einspritzung vorzunehmen. Sie ist namentlich angezeigt bei Tropenfieber mit stärkerer Beteiligung des Gehirns und bei sehr hohem Fieber (41—42°). Man spritze in diesen Fällen in die Vene 0·5 *g* Urethan-Chinin, verdünnt mit 10—20 *ccm* blutwarmer 0·9proz. Kochsalzlösung ein oder, wenn man gleichzeitig die Herzkraft heben will, 0·5 *g* Urethan-Chinin verdünnt mit 100—200 *ccm* Kochsalzlösung. Die Gabe von 0·5 *g* Urethan-Chinin genügt oft zur augenblicklichen günstigen Beeinflussung der Krankheit, ist aber bei ausbleibender Besserung zu wiederholen. Nach dem Aufhören der Lebensgefahr greift die gewöhnliche Chininbehandlung Platz.

Häufig, insbesondere bei allgemeiner Schwäche und Blutarmut, empfiehlt es sich, neben der Chininkur sofort eine Arsenkur einzuleiten. Zweckmäßiger als die innere Verabreichung der gewöhnlichen Arsenmittel (Liq. Kalii arsenicosi, Arsenpillen, arsenhaltige Wässer) ist die Subkutanbehandlung mit Natrium kakodylicum oder Solarson.

Jeder Malariarückfall ist wie ein frischer Anfall zu behandeln, doch darf nicht jede schnell vorübergehende Temperaturerhöhung ohne weiteres als Malariarückfall gedeutet werden. Tägliches ununterbrochenes und länger als 8 bis 10 Tage fortgesetztes Einnehmen von Chinin in Gaben von 1·0 und mehr ist zu vermeiden, weil es nichts nützt und zur Erschöpfung der Chininwirkung oder zu Chininnebenwirkungen führen kann.

Mit einer Chiningewöhnung ist zu rechnen, wenn trotz vorschriftsmäßiger Chininbehandlung die ungeschlechtlichen Parasiten nicht verschwinden oder hartnäckig alsbald immer wiederkehren, auch wenn sie keine Anfälle bedingen. Wenn in solchen Fällen kein Fieber besteht, kann man ruhig das Chinin 14 Tage aussetzen und dann wieder mit der Chininkur beginnen. Besteht Malariafieber, so bekämpft man es am besten mit Salvarsan (s. u.). Also nicht jeder Rückfall bedeutet gleich Chiningewöhnung.

Die Geschlechtsformen, besonders die der Malaria tropica (Halbmonde), sind außerordentlich widerstandsfähig gegen Chinin; sie verschwinden gewöhnlich erst nach mehreren, oft erst nach mehr als 3 Wochen. Länger dauernder Befund von Gameten bedeutet also keine Chiningewöhnung. Auch größere Chiningaben, selbst tägliche, sind dagegen nutzlos. Zu versuchen sind dann Behandlung mit Bädern, Arbeitstherapie, Milzduschen oder heißen Milzumschlägen, abwechselnd mit Chininbehandlung in 5tägigen Pausen (2 Tage Chinin, 5 Tage Pause).

Zusammenfassend läßt sich über den Heilwert des Chinins sagen, daß dieses Alkaloid ein äußerst wertvolles Mittel bei der Behandlung der Malaria ist. In manchen Fällen, namentlich bei frischen Infektionen, führt es eine rasche Heilung herbei. Das Chinin ist aber kein echtes Chemotherapeutikum, es wirkt nicht direkt abtötend auf die Parasiten und versagt, vor allem bei länger bestehender Erkrankung, bei manchen Menschen vollkommen. Die Gründe für dieses Versagen sind zum Teil oben angeführt. Besonders hinzuweisen ist aber noch auf die Abstumpfung der Wirkung des Chinins. Diese beruht nicht auf einer Festigung der Parasiten gegen das Mittel, wie die von *Ehrlich* festgestellte Festigkeit der Trypanosomen, denn die letztere ist dauerhaft und verliert sich nicht. Die Chininfestigkeit der Malaria erlischt aber, sobald der Malariainfizierte längere Zeit kein Chinin erhalten hat. Das Versagen des Chinins dürfte vielmehr meistens auf einer Abstumpfung des Körpers, auf den in ihrem Mechanismus noch ungeklärten Wirkungen des Chinins auf den infizierten Organismus bzw. auf einer Giftwirkung beruhen, vielleicht auf einer Schädigung von Knochenmark und Milz, die mit den Abwehr- und Immunisierungsprozessen im engsten Zusammenhange stehen. Bei Fehlen oder Exstirpation der Milz verlaufen Malariainfektionen stets sehr schwer und rasch tödlich. Gegen die Wirkung des Chinins als eines echten Chemotherapeutikums im Sinne *Ehrlich*s spricht auch die Tatsache, daß große und täglich wochenlang wiederholte Chinindosen meist nicht mehr erzielen als kleinere und seltenere, in Pausen von Tagen und Wochen verabreichte Mengen.

Die Frage der Chininfestigkeit ist im Kriege erneut erörtert worden. *Werner* unterscheidet verschiedene Grade und bezeichnet als Resistenz dritten Grades das völlige Versagen des Chinins, wie es bei Soldaten, die in bestimmten Örtlichkeiten infiziert waren, festgestellt wurde. Bei der relativen Resistenz (1. und 2. Grad) treten auch unter

Chininbehandlung leicht Rezidive auf. Eine sichere Klärung des Problems wäre nur durch Infektionsversuche am Menschen herbeizuführen, namentlich auch mit Hilfe der absichtlichen Überimpfung der Parasiten durch Anophelen, die ihrerseits wieder mit Malariablut von chininresistenten Fällen infiziert sind. Das ist aber aus verschiedenen, auch ethischen Gründen nicht möglich. Nur so könnte sich entscheiden lassen, ob a priori chininresistente Parasitenrassen existieren oder ob es auf dem Wege der Selektion resp. Mutation entstandene chininfeste Plasmodienstämme gibt *(Rodenwaldt)*. Wir sind also einstweilen auf eine hypothetische Erklärung der Resistenz mancher Malariaerkrankungen angewiesen.

Andere Malariaheilmittel.

Von anderen Malariaheilmitteln ist zunächst das Methylenblau zu nennen. Es wird in Einzeldosen von 0·1—0·2 *g* bis zur Tagesmenge von 1·0 *g* gegeben, hat sich aber nicht sehr eingebürgert und wird höchstens bei ausgesprochener Chininidiosynkrasie willkommen sein. Salvarsan, Neosalvarsan und Silbersalvarsan werden bei chininresistenten Fällen jetzt viel gegeben. Auch diese Mittel beeinflussen ebenso wie das Chinin die Gameten gar nicht und können daher eine Therapia magna sterilisans nicht herbeiführen. Sie stehen aber dem Chinin hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Wirkung zweifellos nach, wenn auch die Schnelligkeit der Wirkung auf die Parasiten bei den Arsenobenzolderivaten eine erheblich größere ist. Am besten wirken diese Präparate beim Tertianfieber zu Beginn der Anfälle, am unsichersten beim Tropenfieber. Mehr als 2—3 Einspritzungen (0·3—0·45 *g* in 8tägigen Zwischenräumen) sind nicht notwendig. *Dorendorf* erzielte mit sehr großen Dosen von Neosalvarsan, das von Malariakranken auffallend gut vertragen wird, bemerkenswert gute Resultate. Da jedoch eine Dauerwirkung auf die Malariaerreger nicht ausgeübt wird, ist in jedem Falle eine Nachbehandlung mit Chinin anzuschließen. Arsalyt wirkt ebenso wie Salvarsan. Es wird in Dosen von 0·3—0·45 *g* intravenös injiziert und die Behandlung nach mindestens 10tägiger Pause erforderlichenfalls wiederholt. *H. Werner* hat die drei Mittel, die klinisch wirkungsvoll sind, Salvarsan, Chinin und Methylenblau gemeinsam angewandt, indem er sie eines nach dem anderen intravenös injizierte (z. B. 0·4 Salvarsan, dann 0·75 Chinin), und so auch bei chininresistenten Fällen Erfolge erzielt.

Optochin (Äthylhydrocupreinum hydrochloricum) wirkt nicht besser als Chinin, ist aber wegen seiner Nebenwirkungen gefährlich und kann für die Malariabehandlung entbehrt werden *(Nocht* und *Martin Mayer)*. Auch das Cuprein, Chinpropylin, Cinchonin und andere höhere Homologe des Chinins sind dem Chinin nicht gleichwertig, dagegen ist das Dihydrochinin *(Morgenroth, Werner)* dem Chinin in seiner antiparasitären Wirkung zumeist überlegen.

Die bei der Therapie der Trypanosomenkrankheiten so wirksamen Farbstoffe (Tryparosan, Trypanblau, Akridinfarben wie Trypaflavin u. a. mehr) haben im Gegensatz zum Methylenblau weder bei intravenöser noch stomachaler Zufuhr eine nennenswerte Wirkung auf die Malariaparasiten, weder auf Schizonten noch auf Gameten *(Kolle, Kalberlah* und *Schlossberger)*.

Malaria bei Tieren.

Den menschlichen Malariaparasiten ähnliche Blutschmarotzer finden sich bei verschiedenen Tierarten. In Europa sind bei Fledermäusen und Hunden von *Ziemann, Gonder* und *Dionis* Parasiten gefunden, die morphologisch und in ihrem Entwicklungskreislauf von den Malariaerregern des Menschen verschieden sind.

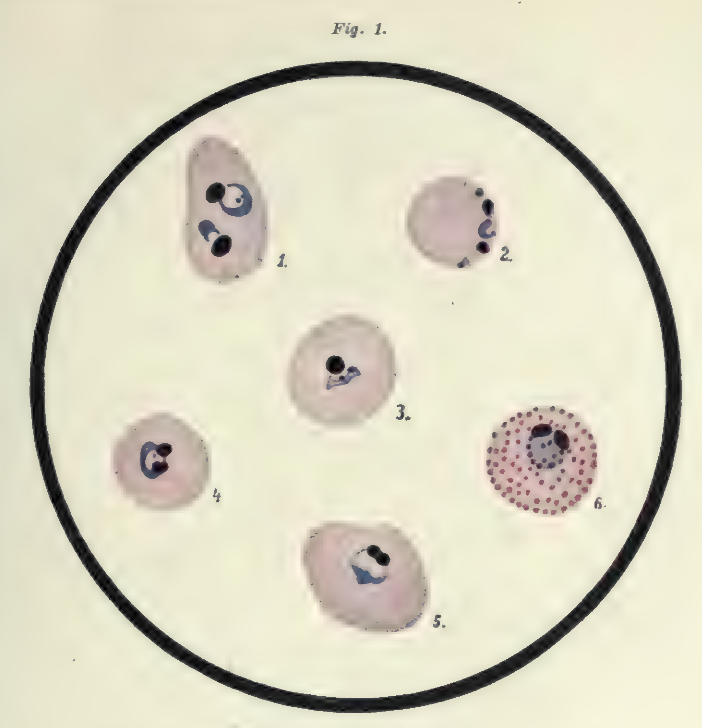
In den tropischen Gegenden kommen bei Affen Protozoen im Blute vor, die den Malariaplasmodien sehr nahe stehen. So fand *Koch* in Afrika bei Meerkatzen und Hundsaffen den Tertianparasiten ähnliche Gametozyten und Ringformen, die *Kossel* näher beschrieb, *Ziemann* tropikaähnliche Parasiten bei Kameruner Affen, *Dutton* und *Todd* bei Kongo-Affen. *v. Prowazek* und *Halberstädter* studierten die Erreger der Affenmalaria auf Java bei Orangs und Makaken und konnten den Entwicklungskreislauf der Parasiten aufdecken, der auch von *Mayer* im Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten beschrieben wurde.

Das beim Orang festgestellte Plasmodium pitheci bildet, ähnlich wie der Tropenfieberparasit, kleine Ringe mit einem runden Chromatinkorn, neben dem häufig noch ein kleineres sichtbar ist (Taf. **91**, *Fig. 1 u. 2*). Die größeren Formen haben goldgelbes Pigment und ähneln denen der menschlichen Tertianparasiten, namentlich bei der Teilung. Sehr charakteristisch und für die Stellung der Parasiten im System der Protozoen wichtig ist die Zweiteilung, die neben der Schizogonie beobachtet wird. Die Makrogameten und Mikrogametozyten sind ebenfalls bis zu einem gewissen Grade den gleichen Formen der menschlichen Tertianparasiten ähnlich. Wie bei der Tertiana des Menschen wird auch bei der Affenmalaria eine Vergrößerung und Tüpfelung der roten Blutzellen beobachtet. *Flu* hat die von *Mayer* festgestellten Befunde durchaus bestätigt und die Affenmalaria klinisch und experimentell weiter studiert. Die Krankheit kann durch subkutane Verimpfung von Blut infizierter Affen auf Makaken und Zerkopitheken übertragen werden. Nach einer Inkubation von 9 bis 11 Tagen tritt eine rasche Vermehrung der Parasiten ein, die mit einem etwa dem Tertiantypus entsprechenden Fieber einhergeht. Die Affen werden schon durch eine 8—10 Tage dauernde Attacke sehr anämisch und erkranken häufig an Rezidiven, erliegen der Infektion auch nicht selten. Bei der Obduktion solcher Affen findet man außer Pigmentanhäufungen in Leber und Milz und Anämie der inneren Organe keine wesentlichen Veränderungen.

Die von *Mayer, Flu* sowie *Halberstädter* und *v. Prowazek* beschriebenen Parasiten sind, wenn nicht identisch, so doch einander sehr nahe verwandt (Plasmodium inui cynomolgi).

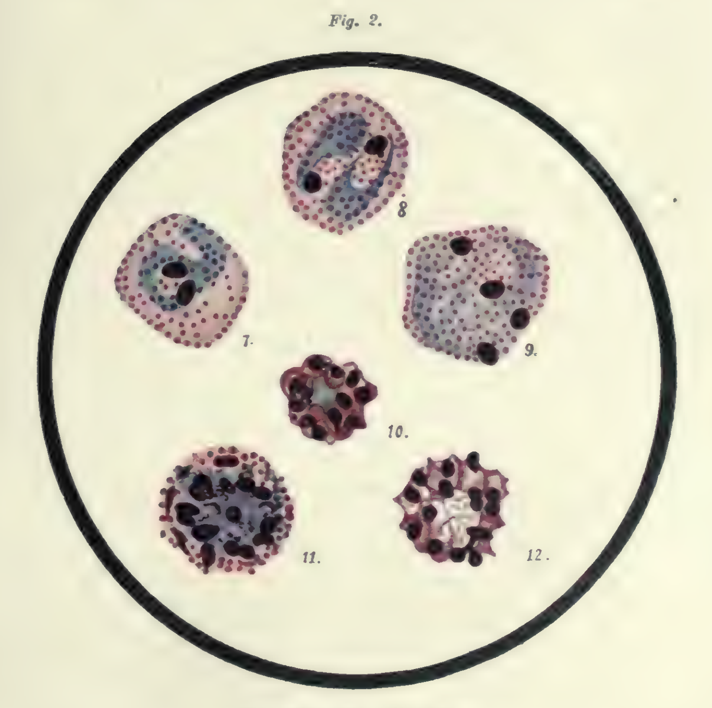
Durch die Untersuchungen der neueren Zeit ist aber festgestellt, daß Menschenaffen auch für die Malariaparasiten des Menschen empfänglich sind. *Reichenow* wies zuerst bei Gorillas und Schimpansen, die teils auf der Jagd erlegt, teils lebend eingefangen waren, Tropenfieberparasiten nach. Er fand meist nur spärliche, aber typische Halbmonde, die sich von denen des tropenfieberkranken Menschen morphologisch in keiner Weise unterschieden, bei zwei jungen Schimpansen aber auch verhältnismäßig zahlreiche Schizogoniestadien

Fig. 1.



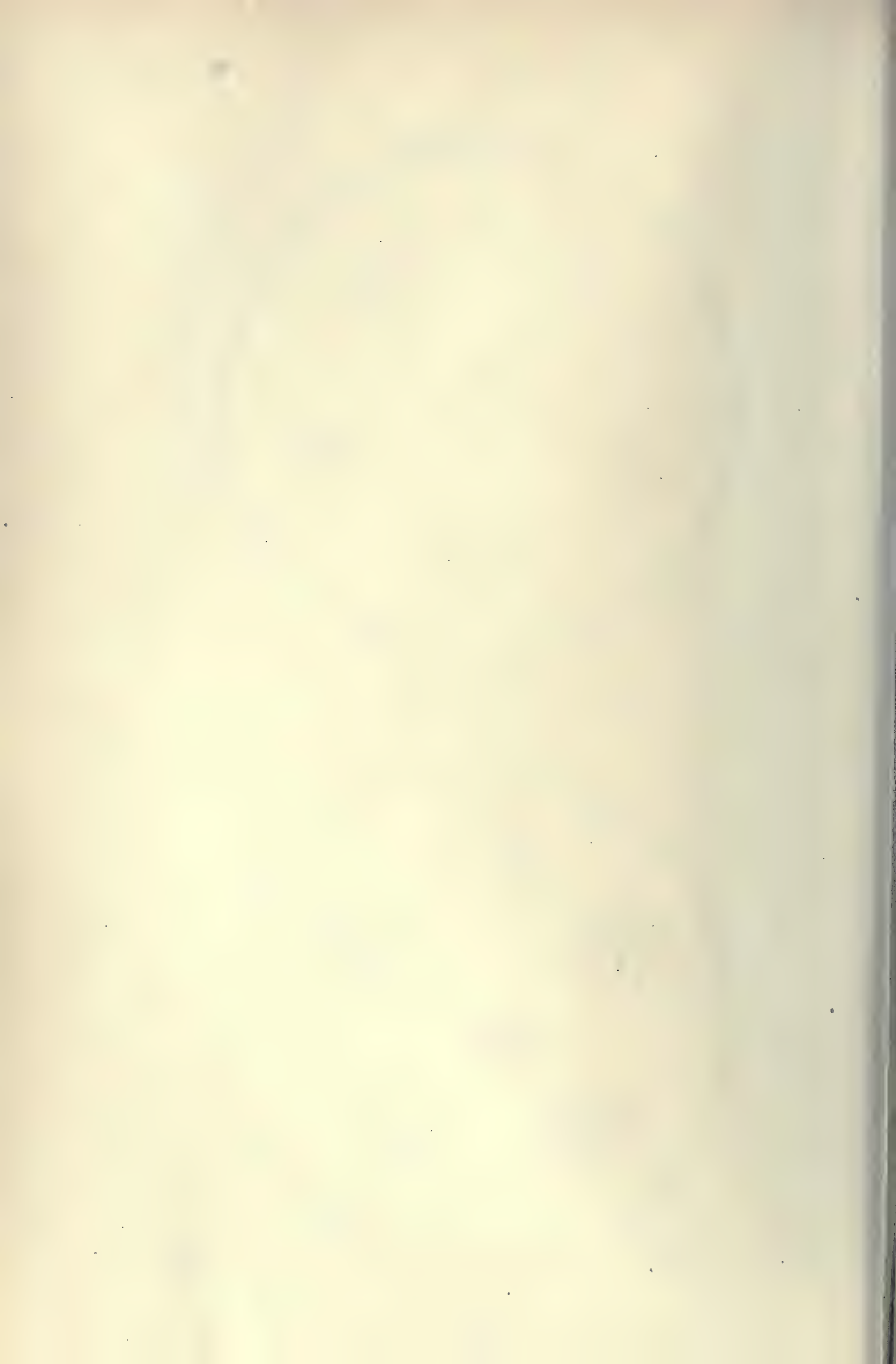
Malariaparasiten bei Affen.
Junge Parasiten, zum Teil mit zwei geteilten Kernen. Nach *Martin Mayer*.

Fig. 2.



Malariaparasiten bei Affen.
Ältere Parasiten in getüpfelten Blutzellen und Teilungsformen der Parasiten *(10, 11, 12)*.
Nach *Martin Mayer*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



im peripherischen Blut. Auch Tertianfieberparasiten, deren experimentelle Übertragung auf einen Schimpansen schon vorher *Mesnil* und *Roubaud* (1917) gelungen war, ließen sich bei freilebenden Gorillas und Schimpansen nachweisen. Sie glichen morphologisch und biologisch (Entwicklungsdauer) durchaus den Tertianfieberparasiten des Menschen und führten ebenso wie die letzteren zur Vergrößerung der befallenen Erythrozyten. Das Vorkommen von Quartanfieberparasiten bei Menschenaffen ist — obwohl *Reichenow* bei zwei Schimpansen, die schon längere Zeit in Gefangenschaft gehalten waren, Befunde erhob, die in hohem Grade für das Vorliegen dieses Parasiten sprachen (Bandformen des heranwachsenden Schizonten, keine Vergrößerung der Blutkörperchen) — noch nicht ganz sicher erwiesen; es fehlt hier auch noch die Bestätigung durch die experimentelle Übertragung.

Das Vorkommen der menschlichen Malariaparasiten beim Gorilla und Schimpansen ist dadurch leicht zu erklären, daß diese Affen ihre Nachtlager sehr oft in unmittelbarer Nachbarschaft der Dörfer aufschlagen und somit den Anophelen vielfach Gelegenheit geboten wird, die Parasiten von den stark malariadurchseuchten Eingeborenen auf die Affen zu übertragen. Im allgemeinen ist bei älteren Affen der Gehalt des Blutes an diesen Parasiten so gering, daß der Nachweis nur in Präparaten gelingt, die nach der Methode des dicken Tropfens hergestellt sind. Bei jungen Affen führt oft aber schon die Untersuchung gewöhnlicher Blutausstrichpräparate zu einem positiven Ergebnis. Die Infektionsstärke scheint somit, genau wie beim Eingeborenen, im Laufe der Entwicklungsjahre nachzulassen.

Die früher von *Lühe* (1906) und *Halbstädter* und *Prowazek* (1907) mitgeteilten Beschreibungen der Parasiten der Affenmalaria schliessen es nicht aus, daß diesen Autoren bei der Untersuchung des Affenblutes vielleicht wenigstens teilweise ebenfalls menschliche Malariaparasiten vorgelegen haben *(Reichenow)*.

Literatur.

Ruge, Malariaparasiten. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 7. 1913. — Einführung in das Studium der Malariakrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Technik. Jena, G. Fischer, 2. Aufl., 1906.

Ziemann, Malaria. *Menses* Handbuch der Tropenkrankheiten. 2. Aufl., Bd. 6. 1917. — Über Malaria- und andere Blutparasiten. Jena, G. Fischer, 1898. — Über die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschr., 1900. — Über wichtigere Probleme der modernen Malariaforschung. Berliner klin. Wochenschr., 1920.

Laveran, Acad. de méd. 23. XI. u. 28. XII. 1880. — Traité du Paludisme, 1898.

Golgi, Mitteilg. an die R. Accad. di Medicina di Torino. 20. XI. 1895.

Marchiafava u. *Celli*, Berliner klin. Wochenschr., 1890.

Ross, Untersuchungen über Malaria. Deutsche Übersetzung von *Schilling*. Jena, G. Fischer, 1905.

Koch, Berichte über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche med. Wochenschr., 1899 u. 1900. — Über Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 33, 1899. — Über die Entwicklung der Malariaparasiten. Ebenda, Bd. 32.

V. Schilling, Tropenkrankheiten in: *Kraus* u. *Brugsch*, „Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten." Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, 1915.

Mannaberg, Die Malariakrankheiten. Wien, Hölder, 1899.

Grassi, Die Malaria. Studien eines Zoologen. Jena, G. Fischer, 1901.

Schaudinn, Plasmodium vivax, der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 19, 1902.

Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde, 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1916.
Hartmann und *Schilling*, Die pathogenen Protozoen. Berlin, J. Springer, 1917.
Dempwolff, Bericht über eine Malariaexpedition nach Deutsch-Neuguinea. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 47, 1904.
Ollwig, Bericht über die Tätigkeit der nach Ostafrika zur Bekämpfung der Malaria entsandten Expedition. Ebenda, Bd. 45, 1903.
Nocht, Über Schwarzwasserfieber. Verhandl. des Deutschen Kolonialkongresses, 1905. — Über Chinintherapie bei Malaria. Ebenda. — Zur Färbung der Malariaparasiten. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899. — Die Behandlung der Malaria. Münchener med. Wochenschr., 1921.
Panse, Über Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 62, 1902.
Vagedes, Die Malaria unserer Kolonien im Lichte der *Koch*schen Forschungen. Festschrift für *R. Koch*. Jena, G. Fischer, 1903.
Eysell, Die Stechmücken. *Mense*s Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 1, 1913.
Dönitz, Beiträge zur Kenntnis der Anopheles. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 41, 1902 u. Bd. 43, 1903.
Giemsa, Färbemethoden für Malariaparasiten. Ebenda, Bd. 31, 1902.
Meixner u. *Kudicke*, Chininprophylaxe in Deutsch-Ostafrika. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 9, 1905.
A. Plehn, Beiträge zur Kenntnis der tropischen Malaria. Berlin, A. Hirschwald, 1896. — Die Malaria der afrikanischen Negerbevölkerung, besonders mit Bezug auf die Immunitätsfrage. Jena, G. Fischer, 1902.
Nocht u. *Mayer*, Die Malaria. Einführung in Klinik, Parasitologie und Bekämpfung. Berlin, J. Springer, 1917. — Merkblatt zur Vorbeugung und Behandlung der Malaria sowie zur Bekämpfung ihrer Überträger, der Stechmücken. Münchener med. Wochenschr., 1916.
Cl. Schilling, Tropenhygiene. Leipzig, G. Thieme, 1909.
Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl. Jena, G. Fischer, 1910.
Halberstädter u. *v. Prowazek*, Untersuchungen über die Malariaparasiten der Affen. Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 26, 1907.
Mayer, Affenmalaria. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 12.
Flu, Arch. f. Protistenkunde, Bd. 12.
Mühlens, Die Plasmodiden (Die Malariaerreger und die Plasmodien der Tiere). Handb. d. pathog. Protozoen, Bd. 3, Leipzig, J. A. Barth, 1921.
H. Werner, Neuere Ergebnisse der Malariaforschung. Ergebnisse d. inneren Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 18, 1920.
Dürck, Die pathologische Anatomie der Malaria. Münchener med. Wochenschr., 1921. — Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege 1914/1918, Bd. 8. Leipzig, J. A. Barth, 1921.
Rodenwaldt, Zur Frage der Chininresistenz der Plasmodien der menschlichen Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 23, 1919.
Martini, Kritische Betrachtungen zur Lehre von der Einheit der Malariaerreger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 24, 1920.
Reichenow, Über das Vorkommen der Malariaparasiten des Menschen bei den afrikanischen Menschenaffen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1920.

58. VORLESUNG.

Piroplasmosen.

Abgrenzung der Piroplasmen.

Unter **Piroplasmosen** oder **Pirosomosen** verstehen wir Krankheiten, die durch Piroplasmen (synonym: Babesien oder Pirosomen) hervorgerufen werden. Es handelt sich um Blutinfektionen, denn die genannten Mikroorganismen, die zu den Protozoen gehören, sind ausgesprochene Schmarotzer der roten Blutkörperchen. Wir kennen mehrere Arten von Piroplasmen, die verschiedene Krankheiten hervorrufen. Beim Rind allein sind 3 verschiedene Piroplasmen beschrieben worden: 1. das Piroplasma bigeminum, der Erreger des Texasfiebers, — 2. das Piroplasma mutans, der Erreger der afrikanischen Piroplasmose, und — 3. das Piroplasma annulatum, der Erreger der sog. tropischen Piroplasmose, die vielleicht mit der afrikanischen identisch ist. Ferner kommt eine Piroplasmose des Hundes, des Pferdes und des Schafes vor. Die bei den einzelnen Tierarten gefundenen Piroplasmen lassen sich durch Blutimpfung von infizierten Tieren auf gesunde Individuen derselben Art, nicht aber auf andere Tierarten übertragen, also z. B. nicht das beim Hunde vorkommende Pirosoma auf Pferde und umgekehrt.

Der Name „Piroplasma“ oder „Pirosoma“, der jetzt für alle Parasiten dieser Gruppe gebraucht wird, stammt ursprünglich daher, daß sie größtenteils birnförmig sind. Beim afrikanischen Ost-Küstenfieber der Rinder zeigt die Mehrzahl der Parasiten Stäbchen- oder Ringform und nur einzelne haben etwas birnähnliche Gestalt. *Schilling* und *K. F. Meyer* haben den Erreger dieser Krankheit (Piroplasma parvum) als Theileria parva bezeichnet und von den echten Pirosomen, denen er sehr nahe steht, auch deshalb abgegrenzt, weil der Parasit nicht durch Blutimpfung übertragen werden kann, nach Abheilen der Infektion aus dem Blute dauernd verschwindet und Entwicklungsformen im Tierkörper durchmacht, die bei den echten Piroplasmen bisher nicht nachgewiesen sind. Wenn man diese Abgrenzung der Theileria parva von den echten Piroplasmen akzeptiert, lassen sich die letzteren in 3 Gruppen einteilen:

1. runde oder birnförmige, die echten Piroplasmen (Piroplasma bigeminum, Piroplasma canis, equi, ovis);

2. die Gruppe der kleinen stäbchenförmigen Piroplasmen, deren Teilungsformen gelegentlich in Kreuzform liegen (Piroplasma mutans);

3. die bei tropischer Piroplasmose gefundenen ring- oder bazillenförmigen Parasiten (Piroplasma annulatum).

Wo die Piroplasmen, denen die Theileria parva jedenfalls nahesteht, im System der Protozoen einzuordnen sind, ist noch nicht endgültig festgelegt. Sie bilden eine Gruppe, die ziemlich isoliert von den anderen im Blute vorkommenden Protozoen dasteht. Die von *Hartmann* angenommene Verwandtschaft mit den Flagellaten bedarf noch weiterer biologischer Beweise. Für die Verwandtschaft von Piroplasmen und Trypanosomen spricht die Auffindung von Flagellatenformen des Pirosoma canis durch *Breinl* und *Hindle*.

Biologische Eigentümlichkeiten der Piroplasmen.

Ein für alle Piroplasmosen gemeinsames Charakteristikum ist der Umstand, daß die Parasiten aus dem Wirtsorganismus fast nie wieder verschwinden. Sie bleiben nach dem akuten Anfall noch jahrelang mikroskopisch oder durch Verimpfung von Blut auf empfängliche Tiere nachweisbar, oft ohne dem Wirt irgendwelchen Schaden zuzufügen. Durch äußere oder innere Schädlichkeiten kann nicht selten ein Rezidiv der Krankheit ausgelöst werden. Es besteht der Zustand der sog. labilen Infektion *(Schilling)*. Vielfach bedingt diese chronische Infektion allerdings auch eine mit Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehende Anämie und Kachexie.

Die Piroplasmen liegen als ziemlich stark lichtbrechende Gebilde innerhalb der Erythrozyten und zeigen amöboide Bewegungen. Im gefärbten Trockenpräparat haben sie neben birnförmigen auch runde und ovale Formen. Das Chromatin findet sich meist in einem größeren und einem kleineren Klümpchen vereinigt, die nach Annahme einiger Forscher einem Haupt- und Nebenkern mit Karyosom entsprechen.

Der Mechanismus der hämolytischen Wirkung der Piroplasmen ist noch nicht geklärt; offenbar sind aber Giftstoffe, die von den Parasiten geliefert werden, die Ursache der Auflösung der Erythrozyten. Als Folge des Zerfalls großer Mengen von Erythrozyten tritt Anämie, Hämoglobinurie und Leber- und Nierenschädigung auf, die zum Tode führen können.

Charakteristisch für alle Piroplasmosen ist ferner die bereits von *Smith* und *Kilborne* bei Studien über das Texasfieber ermittelte Tatsache, daß unter natürlichen Verhältnissen die Übertragung durch bestimmte Zeckenarten erfolgt. In den Zecken findet eine Entwicklung der Parasiten statt, wahrscheinlich nach Befruchtungsvorgängen, deren erste Stadien *Koch* bei der Untersuchung des Piroplasma bovis in Afrika gefunden hat. Auch auf die Nachkommen der Zecken geht der Infektionsstoff über. Es ist noch nicht für alle aufgeführten Krankheiten mit Sicherheit ermittelt, ob nur eine einzige Zeckenart imstande ist, die Entwicklung der betreffenden Piroplasmenart zu ermöglichen, ob also die Verhältnisse ähnlich liegen wie bei den Malariaparasiten, die sich nur im Genus Anopheles vermehren. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß verschiedene, teils der Familie der Ixodinen, teils der Familie der Rhipizephalen angehörende Zecken die Infektion mit einer bestimmten Piroplasmenart unter natürlichen Verhältnissen vermitteln können. Das nähere Studium der verschiedenen Zeckenarten und die Untersuchung ihrer Organe auf etwaige Entwicklungsstadien der Parasiten wird diese Frage in der Zukunft zu entscheiden haben.

Außerhalb der Zecken und des Tierkörpers, auch im extravasalen Blute können sich die Piroplasmen nicht vermehren. Ihre Kultur ist noch nicht gelungen.

Allgemeine Morphologie und Biologie der Zecken.

Die **Artbestimmung der Zecken** ist nicht leicht. Die Unterschiede der einzelnen Spezies sind nicht nur im Stadium des geschlechtsreifen Tieres, sondern auch bei den aus den Eiern hervorgehenden Larven und den aus den Larven sich entwickelnden Nymphen außerordentlich geringfügig. Es bedarf eingehender Spezialstudien, um die Zecken, deren in Mitteleuropa am meisten bekannter Vertreter der sogenannte Holzbock (Ixodes ricinus, Taf. 78) ist, mit Sicherheit zu bestimmen. Nur die wichtigsten allgemeinen Gattungsmerkmale seien kurz skizziert.

Die Zecken gehören zu der Familie der Arachnidae, sind daher achtbeinig und haben einen mit dem Thorax verwachsenen Kopf. Sie unterscheiden sich von den ihnen nahestehenden Spinnen dadurch, daß auch der Rumpf nicht vom Thorax zu trennen ist, sodaß also ihre 3 Körperteile miteinander verwachsen sind. Das gleiche ist übrigens bei den Milben der Fall. Die Zecken führen ausnahmslos eine parasitische Lebensweise, und zwar nicht nur bei Warmblütern, sondern auch bei Kaltblütern (Eidechsen etc.). Sie haben Mundteile, die zum Saugen eingerichtet sind. Die Atmung findet durch ein Stigmenpaar statt, das in der Nähe des Ansatzes der Hinterbeine gelegen ist und zu den Tracheen führt. Alle Zeckenarten haben getrennte Geschlechter. Die Genitalöffnung liegt auf der Unterseite weit vorn zwischen den Vorderbeinen. Das Geschlecht der reifen Tiere ist daran zu erkennen, daß beim Männchen die ganze Rückenfläche mit einer Chitinschicht bedeckt ist (großes Schild), beim Weibchen nur der vordere Teil (kleines Schild). Manchen Zeckenarten fehlen die Augen. Die Weibchen legen Eier, aus denen sich sechsbeinige Larven entwickeln. Nach der Häutung kriechen aus ihnen die achtbeinigen geschlechtslosen Nymphen aus, aus denen nach nochmaliger Häutung die geschlechtsreifen Tiere (Imagines) hervorgehen.

Die Larven suchen ebenso wie die Nymphen und Imagines nach der Metamorphose Wirtstiere auf, an deren Haut sie sich mit Blut vollsaugen, um sich dann fallen zu lassen und zu weiterer Entwicklung bzw. zur Eiablage zu verkriechen. Die Aufnahme und Übertragung von Blutparasiten ist in jedem Stadium möglich.

Wir unterscheiden nach *Dönitz* bei den Zecken 2 Klassen: die Argasinen und Ixodinen. Über die Argasinen ist bereits in der Vorlesung über das Rückfallfieber (S. 806) das Wichtigste mitgeteilt. Zur kurzen Charakterisierung der Ixodinen wollen wir auch hier wieder die Beschreibung von *Dönitz* im Wortlaut wiedergeben: „Bei den Ixodinen sitzen die Mundteile vorgestreckt am Vorderrande des Körpers. Auf dem Rücken tritt immer eine panzerartige Chitinisierung auf, welche bei den Männchen die ganze Rückenfläche einnimmt, bei den Weibchen aber nur vorn in der Form eines Schildes auftritt. Analplatten kommen nur bei Männchen vor. Solche sekundäre Geschlechtsunterschiede haben sich für die Systematik so nützlich erwiesen, daß man deshalb für die Männchen und Weibchen besondere Bestimmungstabellen aufgestellt hat. Die Weibchen sind manchmal gar nicht mit Sicherheit zu bestimmen. Die Ixodinen zerfallen in Tiere mit langem und solche mit kurzem Rüssel. Diese beiden Gruppen bezeichnet man nach dem Hauptgenus, das sie enthalten, als Ixodae (mit langem Rüssel) und Rhipicephalae (mit kurzem Rüssel)."

Die weitere Einteilung der Ixodinen und der Zecken überhaupt beruht auf Unterschieden, die in Spezialwerken nachgesehen werden müssen. In dieser Beziehung sei auf die Werke von *C. L. Koch*, der bereits im Jahre 1844 eine systematische Übersicht der Ordnung der Zecken gab, und auf das kritische Werk von *G. Neumann* verwiesen.

1. Texasfieber oder Hämoglobinurie der Rinder.

Verbreitung.

Diese auch als Malaria der Rinder, seuchenhaftes Blutharnen, Rotnässen, Weiderot, Red water, Tristeza usw. benannte Rinderseuche ist in vielen Ländern, auch den meisten europäischen,

verbreitet. In einigen, namentlich subtropischen und tropischen Landstrichen tritt sie unter dem Weidevieh gehäuft auf, mit Vorliebe in bestimmten Jahreszeiten, was mit der Vermehrung und Entwicklung bestimmter Zeckenarten und mit der Außentemperatur zusammenhängt. Die Krankheit lenkte zuerst in Amerika die Aufmerksamkeit der Tierärzte und Forscher auf sich. Es wurde beobachtet, daß Rinder aus den südlichen Staaten Nordamerikas, wenn sie nach den Nordstaaten gebracht wurden, an einer bis dahin wenig beachteten Krankheit zugrunde gingen, deren wichtigste Symptome in Hämoglobinurie und hohem Fieber bestanden. Rinder aus den Nordstaaten, die nach Texas transportiert wurden, erkrankten unter den gleichen Symptomen. Es wurde von der nordamerikanischen Regierung eine Kommission eingesetzt, um die Krankheit in Texas, der Heimat des importierten Viehs, zu studieren.

Pirosoma bigeminum.

Den amerikanischen Forschern *Theobald Smith* und *Kilborne* gelang es, als Erreger dieser Rinderkrankheit eigenartige Parasiten der roten Blutkörperchen nachzuweisen, die sie wegen der birnförmigen Gestalt und der in der Regel zu beobachtenden Aneinanderlagerung zweier Exemplare als **Pirosoma bigeminum** bezeichneten. Der von *Smith* und *Kilborne* als Protozoon erkannte Parasit war schon vorher von *Babes* in Rumänien gesehen, aber fälschlich als „Hämatokokkus", also als Bakterium beschrieben. Er wurde dann in der Folgezeit überall, wo mit geeigneten Methoden die seuchenhafte Hämoglobinurie der Rinder untersucht wurde, wiedergefunden.

Untersucht man Blut der an Texasfieber leidenden Rinder in ungefärbtem Zustande im hängenden Tropfen, so sieht man die Erreger der Krankheit den roten Blutkörperchen als mäßig stark lichtbrechende birnförmige Gebilde meist zu zweien aufgelagert. Die Pirosomen weisen lebhafte Bewegungen auf, indem sie nach Art von Amöben ihre Gestalt verändern. Färbt man die Präparate nach geeigneter Fixierung nach der *Manson*schen Methode, so heben sich die Parasiten durch ihre blaue Farbe (Taf. **92**/**93** *A*) auf den gelbgrünlichen Blutscheiben deutlich ab. Der zentrale Teil der Parasiten ist fast stets wenig gefärbt, während die Konturen die Farbe stark aufnehmen. An dem schmalen Ende hängen die Pirosomen häufig durch eine sehr feine Brücke miteinander zusammen. Nicht alle Pirosomen weisen die typische Form der Birne oder des Weidenblattes auf, sondern es kommen fast alle Übergänge von kleinen runden bis zu unregelmäßig gestalteten Formen vor. Zu Beginn des Fieberanfalls finden sich sehr häufig stäbchenförmige Parasiten. *Koch* sieht in ihnen die Jugendformen der Pirosomen. Bei den nach *Romanowsky* gefärbten Präparaten (Taf. **92**/**93** *B*) findet man eine schöne Differenzierung des Zelleibes in Plasma und Chromatin, welch letzteres meistens an einer Stelle angehäuft ist, zuweilen aber auch in zwei voneinander getrennten Häufchen liegt, die als Kerne gedeutet werden. Der Entwicklungskreislauf der Pirosomen innerhalb des tierischen Organismus bedarf noch weiterer Aufklärung. Es sind allerdings bei anderen Piroplasmen, nämlich denen des Hundes, Befunde erhoben worden, die dafür sprechen, daß die Vermehrung durch Teilung stattfindet, aber bei dem Pirosoma bigeminum sind diese Teilungsformen bisher noch nicht gefunden worden.

Die Parasiten finden sich am zahlreichsten während der akuten Anfälle und verschwinden mit dem Nachlassen des Fiebers. Aber auch noch Wochen und Monate nach Ablauf der eigentlichen Krankheit können sie durch mikroskopische Präparate bei den einmal infizierten Tieren aufgefunden werden. Es kommt nur darauf an, eine genügend große Menge von Präparaten zu durchmustern. Durch Verimpfung von Blut lassen sie sich während des ganzen Lebens der einmal infizierten Tiere nachweisen. Sie bleiben für gesunde Tiere dauernd infektiös.

In gewissen Zeckenarten findet eine Entwicklung der Piroplasmen statt. Ein klares Bild über diesen eigentümlichen Entwicklungsgang gibt uns die Schilderung *Robert Kochs*, die wegen der Bedeutung der Entdeckung hier im Wortlaut wiedergegeben werden soll:

Fig. 172.



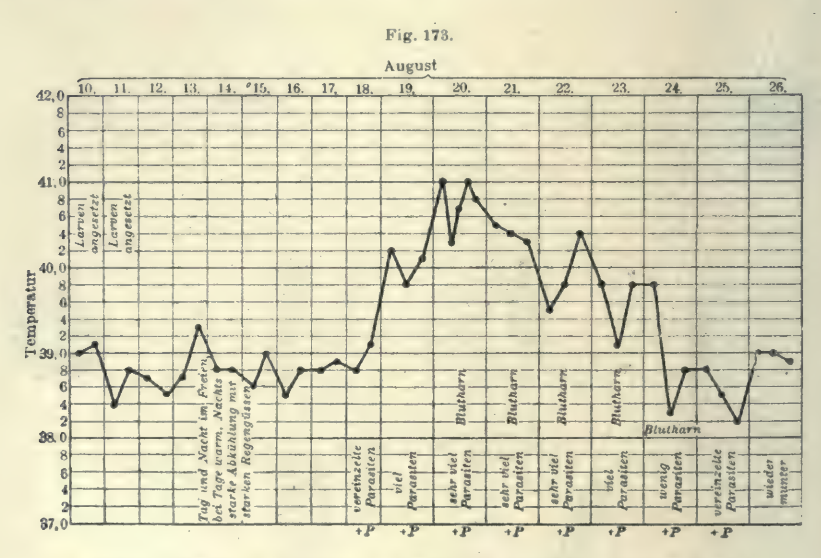
Entwicklung des Pirosoma bigeminum in der Zecke.

„Der birnförmige Parasit, dessen Chromatin sich in der Regel schon vorher in zwei voneinander getrennte Massen geteilt hat (Fig. 172 *a*), verläßt das rote Blutkörperchen und streckt sich in die Länge, wobei einer der beiden Chromatinkörper an das vordere Ende des Parasiten tritt und eine dunkel gefärbte scharfe Spitze bildet. Die andere Chromatinmasse bleibt ungefähr in der Mitte des Parasiten liegen: sie hat ein weniger kompaktes Aussehen (Fig. 172 *b*). Es erscheinen darauf strahlenartige Ausläufer unterhalb der Spitze, anfangs 2—3, später mehr. Auch am unteren Ende des Parasiten bilden sich oft mehrere Strahlen oder Zacken. Immer hat der Parasit ein eckiges, strahliges Aussehen (Fig. 172 *c*, *d* und *e*). Oft gleicht er einem unten spitz zulaufenden Kolben, an dessen oberem Ende ein von Strahlen umgebenes Chromatinkorn wie ein Stern sitzt (Fig. 172 *f* und *g*). Vom 2. Tage ab finden sich neben den eben beschriebenen Formen oft noch solche, bei denen zwei Individuen an ihren unteren Enden miteinander verbunden sind, sodaß also ein Körper entsteht, der ein Mittelstück und an beiden Enden desselben mit Strahlen besetzte sternähnliche Chromatinkörper besitzt (Fig. 172 *h*). Ich möchte diese Form für eine Art von Kopulation halten. Dann treten kugelige Gebilde auf, deren innere Wand streckenweise mit Chromatin belegt ist, und die an der Peripherie noch eine Chro-

matinspitze tragen (Fig. 172 *i*). Es hat den Anschein, als ob diese aus kopulierten Parasiten hervorgegangen sind, welche die strahligen Fortsätze abgeworfen haben.

Die mit Strahlen versehenen Parasiten haben eine große Neigung, sich zu Gruppen zu vereinigen. Man findet sie oft in Haufen von 3 bis zu 10 und mehr Exemplaren, unter denen sich gewöhnlich auch kopulierte Paare befinden. Ferner trifft man mitunter längliche, ovale oder birnförmige Körper, welche im blaugefärbten Plasma einen ziemlich großen Chromatinkern von körniger Beschaffenheit besitzen (Fig. 172 *k*). Diese letzteren scheinen mir den Übergang zu bilden zu den verhältnismäßig großen, ebenfalls birnförmigen Formen, welche ich öfters in den Eiern der infizierten Zecken angetroffen habe (Fig. 172 *l*). Sie sind 3—4mal so groß als die Piroplasmen im Blute der Rinder, und es ist deswegen wohl anzunehmen, daß zwischen diesen beiden Formen noch Übergänge existieren. Diese werden in den jungen Zecken zu suchen sein, sei es noch innerhalb des Eies oder unmittelbar nach dem Ausschlüpfen, da bekanntlich die junge Zecke imstande ist, zu infizieren. Bis jetzt ist es mir nicht gelungen, die Übergangsform zu finden."

Fig. 173.

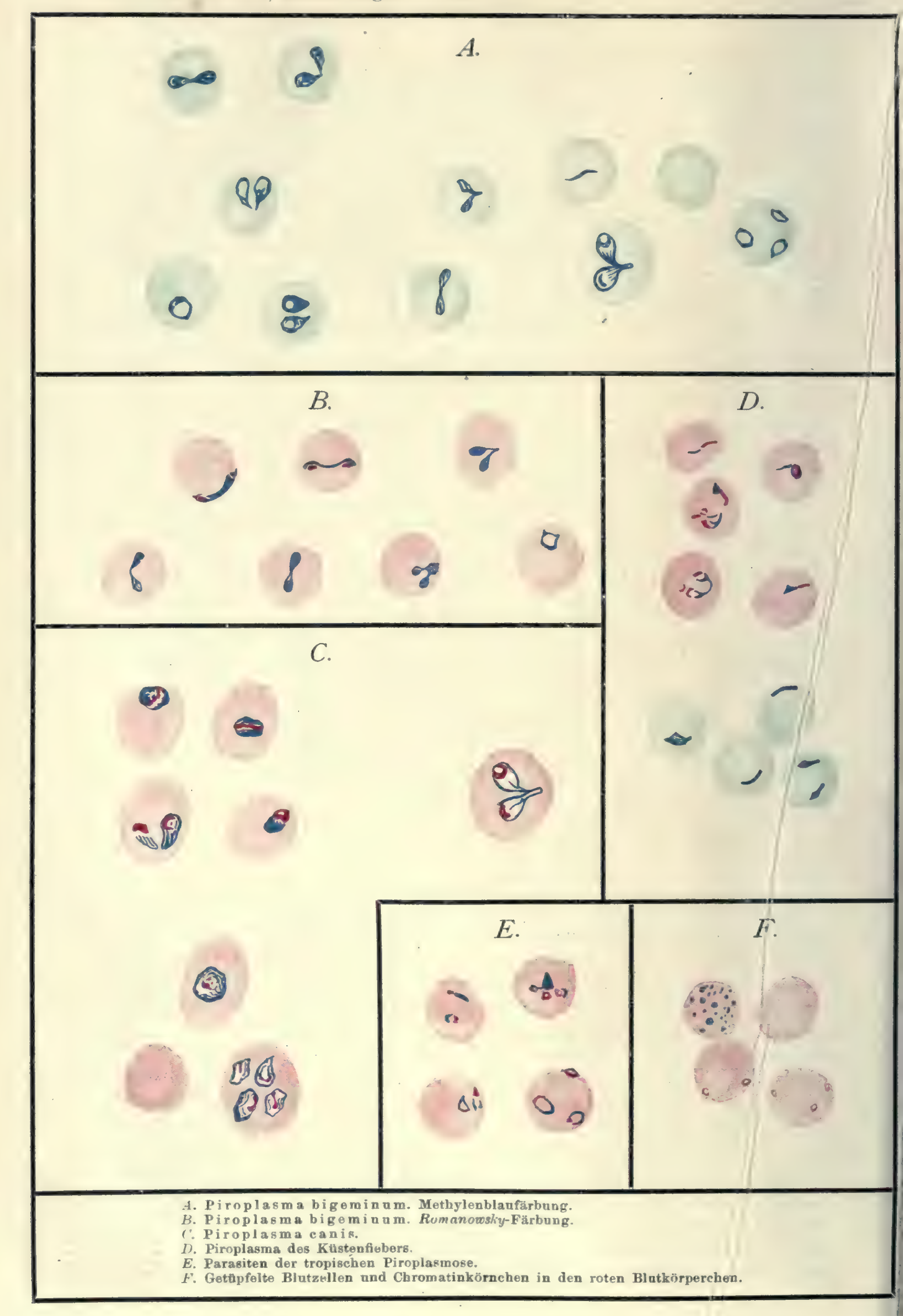


Typische Fieberkurve eines akuten Anfalles von Texasfieber. (Nach *H. Kossel.*)

Krankheitsbild.

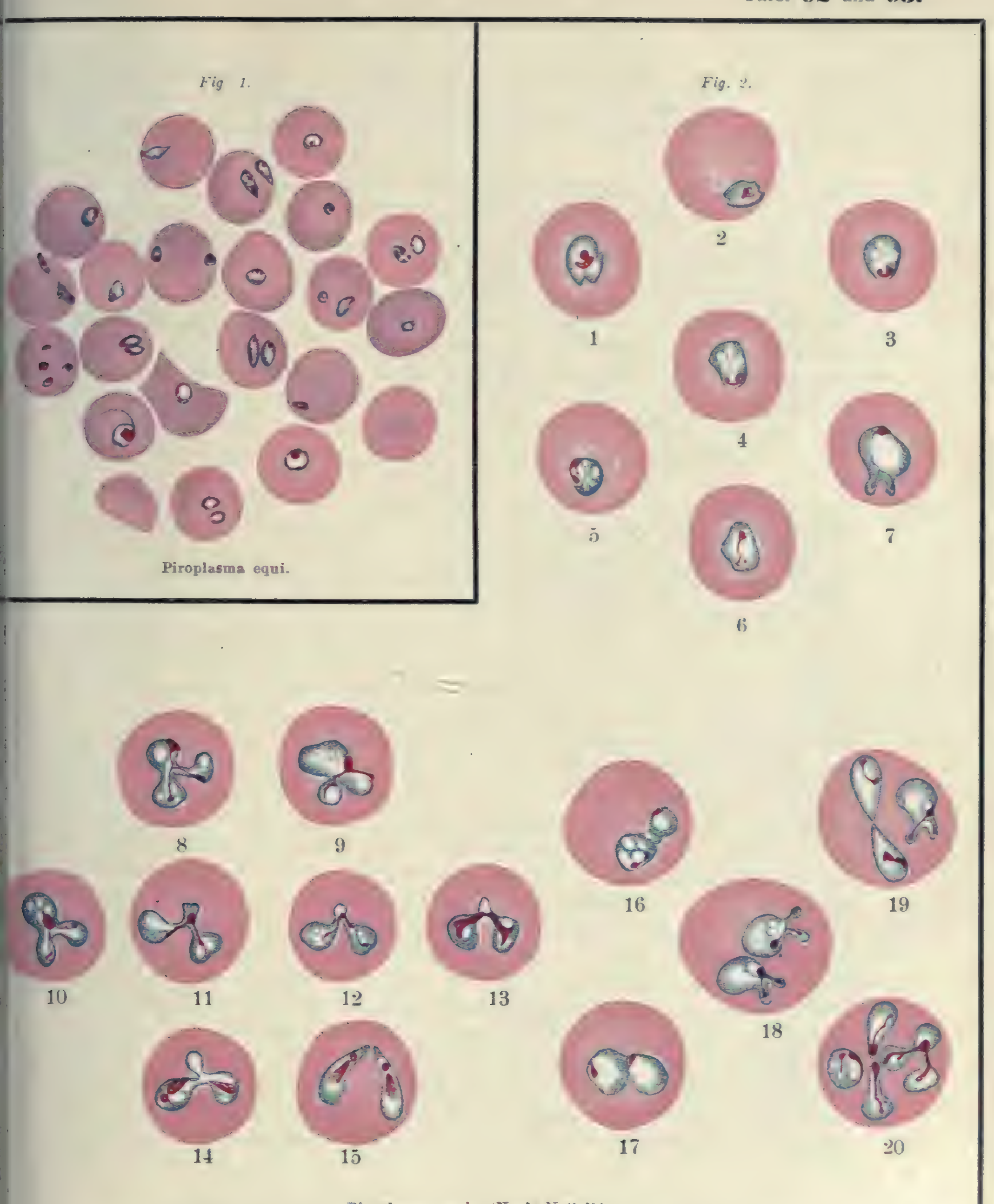
Was die **klinischen Symptome** des Texasfiebers betrifft, so haben wir zunächst beim akuten Anfall meistens eine schwere Erkrankung vor uns, die mit hohem Fieber einsetzt (Fig. 173). Die Rinder zeigen Freßunlust und haben entweder Durchfall oder Verstopfung. Ihr Harn ist eiweißhaltig, blutig oder sogar dunkelschwarz gefärbt. Die Tiere kommen sehr rasch herunter. Es stellt sich Muskelzittern ein, und in schweren Fällen erfolgt am 4.—5. Tage der Krankheit der Tod. Wie bei allen Infektionskrankheiten gibt es natürlich auch leichtere Fälle. Bei ihnen kann Blutharnen völlig fehlen, oder aber es ist so wenig Hämoglobin im Urin, daß es nur auf spektroskopischem Wege nachgewiesen werden kann. An den ersten Anfall kann sich nach einer fieberfreien Zeit von einigen Tagen oder einigen Wochen häufig ein zweiter Anfall, ein dritter usw. anschließen. Durch diese Fieberattacken, denen jedesmal eine Vermehrung der Parasiten mit Anhäufung in Leber, Milz und Knochenmark parallel geht, tritt infolge der starken Zerstörung der roten Blutkörperchen eine schwere, häufig mit





A. Piroplasma bigeminum. Methylenblaufärbung.
B. Piroplasma bigeminum. *Romanowsky*-Färbung.
C. Piroplasma canis.
D. Piroplasma des Küstenfiebers.
E. Parasiten der tropischen Piroplasmose.
F. Getüpfelte Blutzellen und Chromatinkörnchen in den roten Blutkörperchen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Piroplasma canis. (Nach *Nuttall.*)

Bildung von 1 und 2 Parasitenpaaren in einem Blutkörperchen durch Teilung.

1. Amöboider, runder Parasit mit vereinigten Chromatinkörnern. — 2. Desgleichen mit kompaktem rundem Chromatinkorn. — 3. 4. 5. Das Chromatin teilt sich in einen größeren und kleineren Teil, die nur durch eine dünne Protoplasmabrücke zusammenhängen. — 6. 7. Bildung von zwei kleinen Chromatinsprossen mit Protoplasmahülle. — 8.—11. Die Sporen mit Chromatin und Plasma wachsen. — 12. Teilung der größeren Chromatinmasse. — 13.—15. Loslösung der gestielten Chromatinkörner und Vollendung der Teilung. — 16.—20. Bildung von 2 Parasitenpaaren, und zwar: 16. 17. Zweiteilung einer runden, amöboiden Form. — 18. Bildung der Sprossen wie bei 6. u. 7. — 19. 20. Gleiche Vorgänge bei mehreren Parasiten eines Blutkörperchens, die sich in verschiedenen Entwicklungsstadien befinden.



Ikterus einhergehende Anämie ein, an deren Folgen die Tiere unter den Erscheinungen der Kachexie zugrunde gehen. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann von 4—5 Millionen auf einige Hunderttausend im Kubikmillimeter sinken.

Bei der Obduktion findet sich die Milz mehr oder minder stark vergrößert; an ihrer Oberfläche sind Infarkte sichtbar. Die Leber ist gleichfalls vergrößert, hyperämisch und zeigt häufig parenchymatöse Degeneration. Die Galle ist eingedickt und einer dunklen Tomatensauce vergleichbar. An der Gallenblase werden Verwachsungen, am Perikard und auf der Darmschleimhaut Ekchymosen selten vermißt. Die Nieren sind entzündlich-hyperämisch verändert, in der Harnblase findet sich blutig gefärbter Urin. Das Knochenmark ist sehr blutreich. Meist besteht eine starke Blässe oder gelbe Färbung der Schleimhäute. Die Befunde sind zum größten Teil durch die Wirkung der mit dem Zerfall der Blutkörperchen freiwerdenden Stoffe zu erklären.

Diagnose.

Die **Diagnose** der Piroplasmose der Rinder ist mit Sicherheit nur durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes zu erbringen. Zwar wird man in Ländern, in denen die Krankheit größere Verbreitung zeigt, auch schon auf Grund der klinischen Symptome das Texasfieber erkennen können, aber eine absolut sichere Diagnose kann nur durch das Auffinden der Piroplasmen gestellt werden. Man muß sich stets vor Augen halten, daß die Piroplasmen nur selten in großer Menge im zirkulierenden Blut vorhanden sind; es ist deshalb notwendig, eine größere Anzahl von Präparaten herzustellen und genauestens zu durchmustern. Gewisse Schwierigkeiten können die runden Formen der Parasiten insofern bieten, als sie von Ungeübten nicht richtig gedeutet werden. Charakteristisch für diese runden Formen ist, daß sie sich meist zu zweien, häufig durch einen dünnen Stiel vereinigt, oder allein in einem Blutkörperchen finden. Zu Verwechslungen mit den runden Parasiten können kleine Gebilde, sog. basophile Granulationen, Veranlassung geben, die vom Stroma der roten Blutkörperchen herrühren; diese sind jedoch fast stets in größerer Anzahl vorhanden und weisen auch bei Benutzung der *Manson*schen Methode eine dunklere Färbung auf. Derartige „getüpfelte“ Zellen finden sich bei allen schweren Blutkrankheiten, also auch bei den Piroplasmosen. Nicht spezifisch sind auch die rot gefärbten runden Körnchen, die bei *Giemsa*-Färbung namentlich am Rande der roten Blutzellen oft nachweisbar sind (Taf. **92/93** *F*). Sie werden bei Blutinfektionen aus anderer Ursache ebenso gefunden. In zweifelhaften Fällen wird die Überimpfung von Blut auf gesunde Tiere, die unter täglicher Blutkontrolle gehalten werden, die Diagnose ermöglichen.

Epidemiologie.

Die **Epidemiologie** lehrt, daß das Texasfieber eine Seuche des Weideviehs ist und vor allen Dingen in Gegenden vorkommt, in denen sich große Mengen von Zecken finden. Deshalb sind auch die sumpfigen Niederungen besonders heimgesucht. Wie die Erfahrung zeigt, werden die akuten Anfälle der Krankheit namentlich bei Witterungswechsel ausgelöst. Dies hat seinen Grund darin, daß die dauernd infizierten Tiere durch die Einwirkung von Schädlichkeiten, wie sie beim Eintritt kalten Wetters gegeben sind, für den Ausbruch der Krankheit beson-

ders disponiert werden. Die Häufigkeit der Krankheitsfälle in enzootischen Gebieten zeigt, abgesehen von diesen vorübergehenden Einflüssen, auch noch wesentliche Schwankungen im Verlaufe der Jahreszeiten. Besonders gegen Ende der wärmeren Zeit, wenn die Zecken das Maximum ihrer Vermehrung erreicht haben, häufen sich die Erkrankungsfälle durch Neuinfektionen bei bis dahin nichtinfizierten Tieren. Die wärmere Jahreszeit ermöglicht und begünstigt die Entwicklung der Parasiten in der Zecke.

Epidemiologisch wichtig ist eine Erfahrung, die in vielen enzootisch durchseuchten Gebieten festgestellt wurde und auch ein Licht auf das Zustandekommen der Immunität wirft. Es zeigt sich, daß die jungen Tiere, namentlich die Kälber, gegen die Infektion viel resistenter sind als die erwachsenen Tiere. Sie machen die Krankheit in außerordentlich leichter Form durch und kommen dadurch in den Zustand einer relativen oder labilen Immunität. Es entsteht also auf dem Wege der natürlichen Durchseuchung eine Rinderrasse, die zwar dauernd die Parasiten in ihrem Blute beherbergt und so den Zecken Gelegenheit gibt, sich zu infizieren, die aber selbst, wenn nicht besondere schädigende Einflüsse auftreten, für die Krankheit nicht oder nur wenig empfänglich ist. Sobald aber in das enzootisch durchseuchte Gebiet mit immunem Rindviehbestand Rinder aus Gegenden, in denen die Krankheit nicht vorkommt, eingeführt werden, so erkranken diese. Werden andrerseits aus verseuchten Gebieten Tiere nach seuchefreien Ländern gebracht, so können sie zur Ausbreitung der Krankheit in epizootischer Form Veranlassung geben, wenn die zur Übertragung geeigneten Zeckenarten dort vorhanden sind und die klimatischen Bedingungen die Entwicklung des Pirosoma in den Zecken gestatten.

Übertragung.

Die Übertragung des Texasfiebers kann durch verschiedene Zecken vermittelt werden. Bisher sind durch einwandfreie Infektionsversuche als Überträger festgestellt worden Boophilus annulatus, Boophilus decoloratus, Rhipicephalus Evertsi, Rhip. capensis, Haemophysalis punctata und Ixodes ricinus (syn. reduvius). Die Boophilusarten machen ihren ganzen Entwicklungsgang (sechsbeinige Larve, achtbeinige Nymphe und achtbeinige geschlechtsreife Zecke) auf demselben Tier durch; bei ihnen muß also eine Infektion der Eier erfolgen. Die anderen genannten Zeckenarten dagegen wechseln zweimal das Wirtstier. Die Larve verläßt vor der Häutung ebenso wie die Nymphe, nachdem sie sich vollgesogen hat, ihren Wirt, um dann ein frisches Tier aufzusuchen. *Kossel* stellte fest, daß bereits die Larven die Krankheit übertragen können, wenn sie von infizierten Zecken abstammen, und daß die Nymphen, wenn sie aus infizierten Larven hervorgegangen sind, gleichfalls die Pirosomen verbreiten.

Chemotherapie.

Den Verlauf der ausgebrochenen Krankheit aufzuhalten, ist bis jetzt nicht möglich. Es fehlt uns noch ein sicheres chemotherapeutisches Heilmittel, das auf die Piroplasmen in ähnlicher Weise wirkt, wie das Chinin auf die Malariaparasiten, wenngleich mit Trypanblau in großen Dosen (2 *g*) von *Nuttall* und *Hadwen*, *Stockman* und *Dodd* sowie *Theiler* Erfolge bei der Behandlung des Texasfiebers erzielt wurden.

Schutzimpfung.

Aus diesem Grunde hat man dort, wo Tiere der Infektionsgefahr ausgesetzt werden müssen — z. B. wenn Zuchtvieh zur Veredelung der Rasse aus seuchefreien Ländern in infizierte Gebiete gebracht wird — durch Impfungen eine Unempfänglickkeit bei ihnen herzustellen versucht (*Morgan*, *Kolle*, *Schröder*, *Kossel*, *Lignières*, *Knuth*, *Schütz*, *Weber* und *Miessner*). Man ging dabei von der Annahme aus, daß es gelingen müsse, eine stabile Immunität gegen die natürliche Infektion in ähn-

licher Weise zu erzielen, wie sie in enzootischen Gebieten auf dem Wege der Durchseuchung der jungen Tiere und Kälber zustande kommt. Es wird für diese Zwecke das pirosomenhaltige Blut von jungen Tieren verwendet, welche die Krankheit vor längerer Zeit in leichter Form überstanden haben. Man spritzt das defibrinierte Blut in der Dosis von 5—10 *ccm* den Impflingen subkutan ein. Vorausgesetzt, daß man Tiere nimmt, die nicht älter sind als 9—12 Monate, und daß die äußeren Bedingungen, unter denen die Tiere die Krankheit durchmachen können, günstig sind (gut temperierter und gelüfteter Stall, gute Pflege und Ernährung), gelingt es bei ungefähr 80 bis 90% der Impflinge, eine verhältnismäßig leicht verlaufende künstliche Pirosomeninfektion zu erzielen. Immerhin ist das Schutzimpfungsverfahren nicht unbedenklich, denn man beherrscht weder die Zahl der einverleibten Pirosomen, die in dem verimpften Blut enthalten sind, noch hat man die Virulenz des Infektionsstoffes vollkommen in der Hand. Auch spielt die Empfänglichkeit der Tiere eine Rolle, sodaß die Impfverluste in einzelnen Fällen doch recht erheblich gewesen sind. Sie haben zum Teil bis zu 30, 40 und sogar 50% betragen, so z. B. bei Impfungen, die in Australien ausgeführt wurden. Aber trotz dieser großen Impfverluste hat man dort die künstliche Durchimpfung bedrohter Bestände beibehalten, weil die Erfahrung gezeigt hat, daß die Verluste bei Anwendung dieses Verfahrens immer noch geringer sind, als wenn man die Tiere nicht impft und der natürlichen Infektion überläßt. Es scheint daraus hervorzugehen, daß durch die künstliche Übertragung von Blut den Tieren meistens Pirosomen von anderer Virulenz und Infektiosität einverleibt werden, als es bei der natürlichen Infektion durch infizierte Zecken geschieht. Vielleicht wird man in diesen Verhältnissen klarer sehen, wenn man erst den ganzen Entwicklungsgang der Pirosomen kennt. Nach neueren Untersuchungen von *F. K. Meyer* bestehen erhebliche Größenunterschiede zwischen den Pirosomen der verschiedenen Erdteile. Die Ergebnisse der bisherigen Immunisierungsversuche sprechen ebenfalls für biologische Unterschiede zwischen dem afrikanischen und europäischen Pirosoma bigeminum.

Bekämpfung.

Die **Bekämpfung** der Krankheit muß verschieden sein, je nachdem es sich darum handelt, seuchefreie Gebiete zu schützen oder die Krankheit in enzootisch durchseuchten Gebieten zu beschränken. Wenn in seuchefreien Gebieten die zur Übertragung geeigneten Zecken und die klimatischen Bedingungen vorhanden sind, die eine Verbreitung der Krankheit ermöglichen, kann nur eine strenge Absperrung der Grenzen und das Verbot der Einfuhr pirosomeninfizierten Viehs einen Erfolg verbürgen. Bei der Einführung von infiziertem Vieh in kältere Länder, wo die Gefahr der Verbreitung der Seuche wegen der klimatischen Bedingungen nur gering ist, leisten, wie die Erfahrungen der Amerikaner gezeigt haben, die sogenannten Zeckenbäder für das zu importierende Vieh gute Dienste. Die Tiere müssen durch Bassins schwimmen, deren Wasser mit Seife und Petroleum bzw. einem anderen Mineralöl oder Mischungen von Teer, Soda und weißem Arsenik versetzt ist (s. Fig. 174). Die Mineralöle, Teer usw. töten die den Rindern anhaftenden Zecken dadurch, daß sie ihre Tracheen verstopfen. Durch systematische Anwendung der Bäder kann man die Zahl der Zecken, welche auch da, wo sie nicht infizieren, eine große Plage für das Vieh sind und durch Geschwürsbildung zu ausgedehnten Schädigungen der Haut führen, ganz gewaltig dezimieren oder gar ausrotten.

Auch durch systematischen Weidewechsel kann neben den in regelmäßigen Zeitabschnitten wiederholten Zeckenbädern die Ausbreitung der Krankheit in enzootisch durchseuchten Gebieten bekämpft und eingedämmt werden. Der Weidewechsel muß allerdings planmäßig von Sachverständigen überwacht werden, die den Zeitpunkt des Wechsels nach der Entwicklung der Zecken bestimmen. Für jede Zeckenart besteht ein ziemlich bekannter Zyklus der Entwicklung. Da die Zecken

während der Metamorphose die Wirtstiere verlassen, werden also Tiere in bestimmten Perioden auch auf einer von Zecken verseuchten Weide von Zecken frei sein. Es folgt hieraus, daß der Weidewechsel zu der Zeit, wo die Rinder zeckenfrei sind, erfolgen und zu einer Befreiung der Rinder von Zecken selbst ohne Zeckenbäder führen muß, wenn die Herden auf zeckenfreie Weiden gelangen. Weiden werden ferner stets zeckenfrei, wenn sie 12—18 Monate ohne Weidevieh (Rinder, Pferde Schafe) sind. In Ländern mit großen Weideflächen (Süd- und Nordamerika) ist dieses planmäßige Wechseln der Weiden bei der Bekämpfung der Zeckenplage und der durch Zecken übertragenen Blutkrankheiten sehr erfolgreich gewesen.

Fig. 174.



Zeckenbäder.

Daß die Immunisierung der jungen Tiere nach dem oben geschilderten Verfahren von unterstützender Wirkung bei diesen Maßnahmen ist, wurde bereits gesagt. Die so immunisierten jungen Tiere neigen weniger zu Rezidiven als spontan infizierte Tiere, trotz der labilen Infektion, die sie davontragen, und erkranken fast nie tödlich, sondern meist leichter als erwachsene Rinder.

2. Piroplasmose des Hundes.

Die Piroplasmose des Hundes ist eine in tropischen und auch subtropischen Ländern ziemlich weit verbreitete Krankheit, die mit Fieber, Hämoglobinurie und Ikterus verläuft. Ihre Ätiologie wurde zuerst in Oberitalien von *Piana* und *Galli-Valerio* durch Nachweis des Parasiten aufgedeckt. Es wird eine akute und chronische Form unterschieden

Die akute Krankheit setzt nach 7—10tägiger Inkubation ein und verläuft unter Hämoglobinurie häufig schon in 2—3 Tagen tödlich. Bei der chronischen Form steht die Anämie im Vordergrunde des klinischen Bildes, während Blutharnen fehlt. Bei der Obduktion der an dieser Krankheit verendeten Hunde findet man eine starke Milzvergrößerung und Eindickung der Galle. Auf dem Perikard sind Petechien nachweisbar, die inneren Organe sind blutarm. Die Harnblase enthält in akuten Fällen blutig aussehenden Urin.

Ätiologie.

Die Ursache der Krankheit ist das **Piroplasma canis** (Babesia canis) (Taf. **92 93**). Die Parasiten ähneln dem Piroplasma bigeminum, zeigen dünne Weidenblattformen, sind aber im allgemeinen etwas größer als die Rinderparasiten. Sie liegen meist zu zweien auf den roten Blutkörperchen. Die jüngsten Formen sind nach *Kinoshita* und *Hartmann* kleine, runde, amöbenartige Zellen, die meist frei im Blute kreisen. Es sind zwei Chromatinhaufen vorhanden, von denen der eine als Hauptkern, der andere als Blepharoplast gedeutet wird. Aus den runden Formen gehen, nachdem sie sich auf die roten Blutkörperchen aufgelegt haben, durch Knospung junge runde Parasiten hervor. Man sieht die Parasiten zu 2, 4, 8, 16 Exemplaren, wie sie durch die Teilung entstanden sind, nebeneinander zusammenliegen. Die einige Zeit nach der Infektion auftretenden birnförmigen Parasiten, die sich durch Längsteilung vermehren, legen sich auf neue Blutkörperchen und wachsen zu Geschlechtsformen heran.

Ausführliche Studien über die Entwicklungsformen der Piroplasmen im zirkulierenden Blute, über deren Deutung übrigens noch keine völlige Übereinstimmung der Autoren erzielt ist, verdanken wir *Nuttall* und *Galli-Valerio*. Das Auftreten von geißeltragenden Formen soll die nahe Verwandtschaft der Piroplasmen und Trypanosomen dokumentieren, die *Hartmann* als Binucleata mit den Hämosporidien in eine große Gruppe zusammenfaßt. *Kleine* hat in der Lunge zwei verschiedene Arten von freien Formen der Parasiten gefunden, die vielleicht geschlechtlichen und ungeschlechtlichen Formen entsprechen. Weiterhin konnte dieser Autor beobachten, daß die Parasiten außerhalb des Tierkörpers gleiche Formen annehmen, wie sie aus den Piroplasmen des Texasfiebers und den Küstenfieberparasiten in der Zecke entstehen. Bewahrt man nämlich parasitenhaltiges Blut, mit Kochsalzlösung verdünnt, bei 37°C auf, so wandelt sich ein Teil der Parasiten in die in Fig. 172*a—h* skizzierten Formen um (Taf. **94**, *Fig. 1 u. 2*). Verschiedene Untersucher haben in neuerer Zeit diese Angaben angezweifelt, weil es ihnen nie gelang, derartige Umwandlungsformen des Piroplasma canis zu erhalten.

Übertragung.

Die Übertragung der Krankheit erfolgt nach den Feststellungen von *Lounsbury* durch Haemaphysalis leachii, in dem wahrscheinlich die geschlechtliche Entwicklung vor sich geht. In anderen Ländern spielen aber vermutlich auch andere Zecken eine Rolle, so z. B. in Indien der Rhipicephalus sanguineus und ferner in Europa der Ixodes reduvius. Die Larven dieser Zeckenart saugen Blut, sind aber noch nicht infektiös; auch in den Nymphen ist das Virus noch nicht zur Entwicklung gebracht. Erst dann, wenn das geschlechtsreife Tier aus der Nymphe hervorgegangen ist, wird es infektiös. Das Piroplasma canis muß also in den Zecken eine Entwicklung durchmachen, die ebenso lange dauert, wie der Entwicklungskreislauf der Zecken selbst.

Die Parasiten bleiben nach Überstehen des Anfalles dauernd im Blut der Tiere nachweisbar, auch wenn die Hunde ganz gesund erscheinen. Durch Einimpfung von Blut läßt sich die Krankheit von den

infizierten auf gesunde Hunde übertragen, dagegen nicht auf andere Tierarten, ebensowenig wie sich umgekehrt beispielsweise das Texasfieber auf Hunde mit Erfolg überimpfen läßt. Die Virulenzunterschiede der verschiedenen Piroplasmenstämme für Hunde sind groß.

Immunität. Durch das Überstehen der Krankheit wird eine **Immunität** gegen nachfolgende Infektion mit virulentem Blute oder gegen die spontane Infektion erworben. Durch systematische Injektion steigender Dosen parasitenhaltigen Blutes kann man die Immunität der Hunde so steigern, daß deren Serum starke spezifische Wirkungen aufweist. Es entfaltet Schutzwirkung nicht nur dann, wenn es vor der Infektion eingespritzt wird, sondern auch noch während der Inkubationszeit.

Chemotherapie. Nach den Angaben von *Nuttall* und *Graham Smith* soll die Hundepiroplasmose chemotherapeutisch durch intravenöse Injektion von 0·5 *ccm* gesättigter wässeriger Lösung von Trypanblau und Trypanrot heilbar sein. Diese Angaben sind von *Jowett, Bumann, Goodall* u. a. bestätigt worden. Es ist zweifellos eine Beeinflussung und Verminderung der Parasiten durch die genannten Mittel zu erreichen.

3. Pferdepiroplasmose.

Die namentlich in tropischen und subtropischen Ländern, z. B. Indien, Südafrika, Ägypten, Italien, Südrußland, bei Pferden, Maultieren und Eseln vorkommende Piroplasmose verläuft mit Fieber, Ikterus und Durchfall oder Verstopfung. Vielfach wird sie wegen des nie fehlenden Ikterus „Gallenfieber" genannt. Hämoglobinurie wird dagegen bei dieser Piroplasmose nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle beobachtet. Die Parasiten (Taf. **92/93**), die zuerst von *Guglielmi* in Italien, dann von *Bordet* und *Danysz* in Transvaal festgestellt wurden, sind rund, birn- oder ringförmig und etwas kleiner als das Piroplasma bigeminum. Sie finden sich zu zweien, häufig aber auch zu vieren in Kreuzform auf den roten Blutkörperchen liegend.

Manche Autoren nehmen zwei verschiedene Erreger an und bezeichnen den ersten, dem Piroplasma bigeminum sehr ähnlichen, als Piroplasma oder Babesia caballi, den zweiten, kleineren, der durch stärkere amöboide Bewegungen ausgezeichnet sein und sich durch Vierteilung (Kreuzform) vermehren soll, als Nuttallia equi.

Als Überträger der Krankheit werden für Südafrika Rhipicephalus Evertsi und für Ägypten Hyalomma aegyptium, für Rußland Dermacentor reticulatus genannt. Die Krankheit kann auch durch Blutimpfung von Pferd zu Pferd übertragen werden und tritt dann entweder in akut tödlicher oder in leichter, mehr chronisch verlaufender Form auf.

Therapeutische Versuche wurden mit Trypanblau angestellt, doch nicht immer mit Erfolg *(Theiler)*.

4. Piroplasmose der Schafe.

Die in Rumänien auch als „Carceag" bezeichnete Krankheit wurde zuerst im Jahre 1888 von *Babes* ätiologisch untersucht, ihr Erreger daher deshalb vielfach als Babesia ovis bezeichnet. Der genannte Forscher sah

die Parasiten in den roten Blutkörperchen, allerdings ohne sie richtig zu deuten. Er hielt sie nämlich für Gebilde bakterieller Natur, erklärte sie für Kokken und nannte sie deshalb auch „Haematococcus ovis". Erst später, als man durch die Untersuchungen von *Smith* und *Kilborne* die Pirosomen näher kennen gelernt hatte, wurden auch die Piroplasmen der Schafe richtig als Protozoen erkannt.

Die Schafpiroplasmose kommt im südlichen Europa, in Asien (namentlich Westindien) und Afrika vor, ist also eine weit verbreitete Krankheit. Ihre Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen sind denen, die wir beim Texasfieber und bei der Piroplasmose des Hundes und Pferdes kennen gelernt haben, fast gleich. Anämie, Hämoglobinurie und Diarrhöen stehen im Vordergrund. Die Sterblichkeit der Krankheit ist hoch; in Rumänien z. B. sterben 50—70% der erkrankten Tiere. Der Tod tritt meist in 14 Tagen ein. Die Parasiten zeigen im ungefärbten Präparat lebhafte amöboide Bewegungen und liegen einzeln oder aber auch zu 2, 4 und 6 auf den Blutkörperchen. Es kommen ovale, runde und birnförmige Formen vor. Die Krankheit läßt sich durch pirosomenhaltiges Blut auf gesunde Tiere übertragen. Unter natürlichen Verhältnissen ist der Rhipicephalus bursa der Überträger. Die Larven und Nymphen dieser Zeckenart sind nicht imstande, durch ihren Biß gesunde Tiere zu infizieren; nur die geschlechtsreifen Tiere übertragen das infektiöse Agens.

5. Küstenfieber der Rinder und Pseudo-Küstenfieber.

a) Küstenfieber.

Wenn wir hier das Küstenfieber, dessen Erreger auf Grund biologischer Unterschiede von manchen Forschern von den Pirosomen abgegrenzt wird, unter den Piroplasmosen und im Zusammenhange mit ihnen besprechen, so geschieht es deshalb, weil der Parasit nach den morphologischen Gesichtspunkten (Auftreten von Weidenblattformen) den Piroplasmen sehr nahe steht und die Entwicklungsvorgänge bei den echten Piroplasmen und bei den Küstenfieberparasiten, soweit sie bisher genau bekannt sind, jedenfalls nicht so erheblich differieren, daß es gerechtfertigt wäre, eine völlige Artverschiedenheit anzuerkennen und den Küstenfieberparasiten als Vertreter einer besonderen Protozoengruppe hinzustellen.

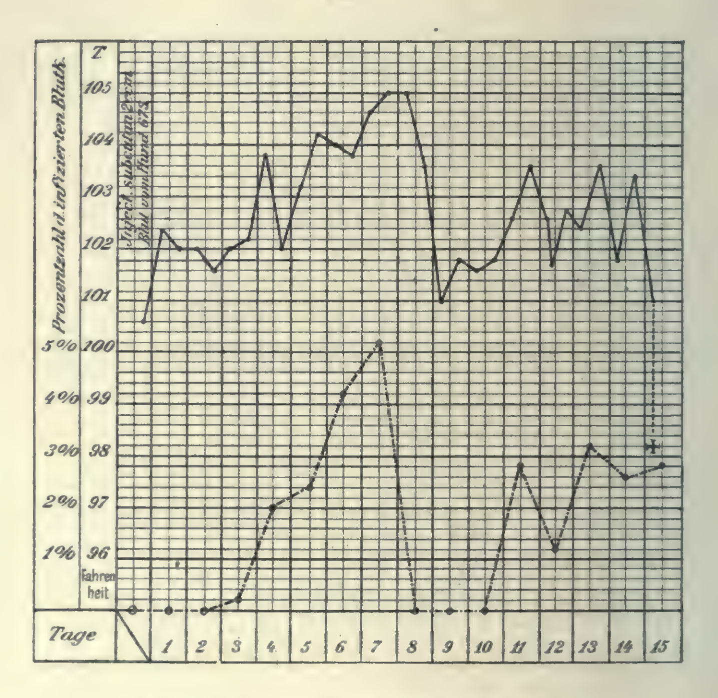
Das **Küstenfieber,** eine Krankheit der Rinder, kommt in verschiedenen Teilen des östlichen Afrika, namentlich im ehemaligen Deutsch-Ostafrika und an den Küstenstrichen bis zur Delagoabai in ziemlich weiter Verbreitung vor. Auch im Innern Afrikas wird die Seuche, wenn auch nur strichweise, beobachtet. Das Küstenfieber ist als besondere Krankheit der Forschung entgangen bis zu den in Rhodesia angestellten Untersuchungen *Koch*s im Jahre 1903. Der Grund hiefür lag wohl darin, daß sehr häufig die an Küstenfieber erkrankten Tiere auch mit Texasfieber-Parasiten infiziert sind.

Ätiologie.

Als Parasit des Küstenfiebers wird, wenn seine ätiologische Bedeutung auch noch nicht sicher feststeht (s. u.), das **Piroplasma parvum** (synonym Theileria parva) [Taf. **92/93** *D*] angesehen. Es dringt wie der Texasfieberparasit in die roten Blutkörperchen ein, führt aber nie ein so massenhaftes Zugrundegehen der Blutzellen herbei, wie es bei den echten Piroplasmosen erfolgt. In den Anfangs-

stadien der Krankheit überwiegen die kleinen, oft leicht gebogenen stäbchen- und punkt- oder ringförmigen Parasiten. Die Zahl der befallenen Blutkörperchen kann ungeheuer groß sein; gegen Ende der Krankheit findet man häufig kaum ein Blutkörperchen, das nicht mit 1, 2 oder 4 Parasiten infiziert ist. Die Parasiten erinnern in ihrer Form lebhaft an kleine, schmale Bazillen, die leicht gekrümmt oder an den Enden häkchenförmig umgebogen sind. Oft liegen sie wie Schwerter gekreuzt. Bei Chromatinfärbung zeigen die Parasiten ein kleines Chromatinkorn, um das das Plasma in Form eines dünnen Ringes oder dünnen Hakens angeordnet ist. Während die Piroplasmen

Fig. 175.



Typische Temperaturkurve eines reinen Küstenfieberfalles.

des Texasfiebers mit großer Regelmäßigkeit Zweiteilung zeigen, sodaß letztere für diese Parasitenart charakteristisch ist, finden sich beim Küstenfieber gelegentlich in Kreuzform (Malteserkreuz) angeordnete Parasiten, die das Ergebnis einer vierfachen Teilung sind. Die Ringformen der Parasiten erinnern oft an die kleinsten Tropikaringe. Erst gegen Ende der Krankheit pflegen auch weidenblattartige Formen der Parasiten aufzutreten, die an das Piroplasma bigeminum erinnern, aber nie dessen Größe erreichen.

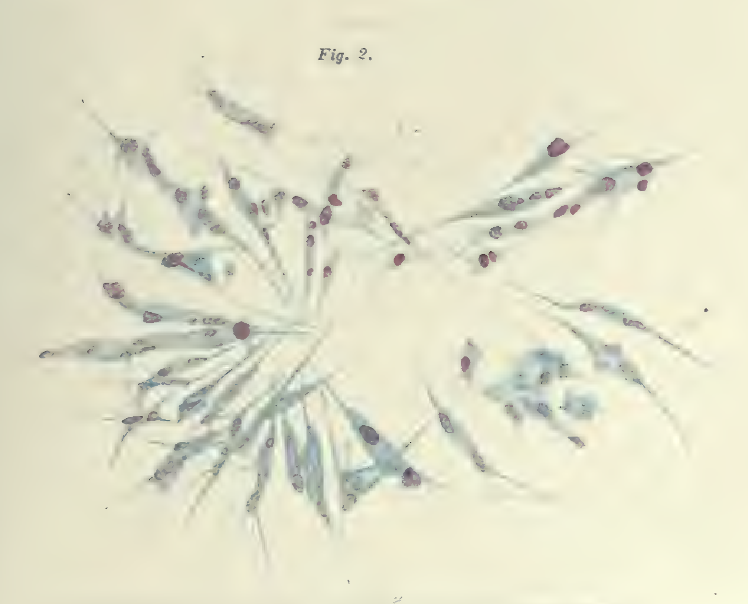
Die ätiologische Bedeutung des Piroplasma parvum für das Küstenfieber ist neuerdings aber angezweifelt worden. Die Unmöglichkeit, die Krankheit mit parasitenhaltigem Blut zu überimpfen, die Tatsache,

Fig 1.



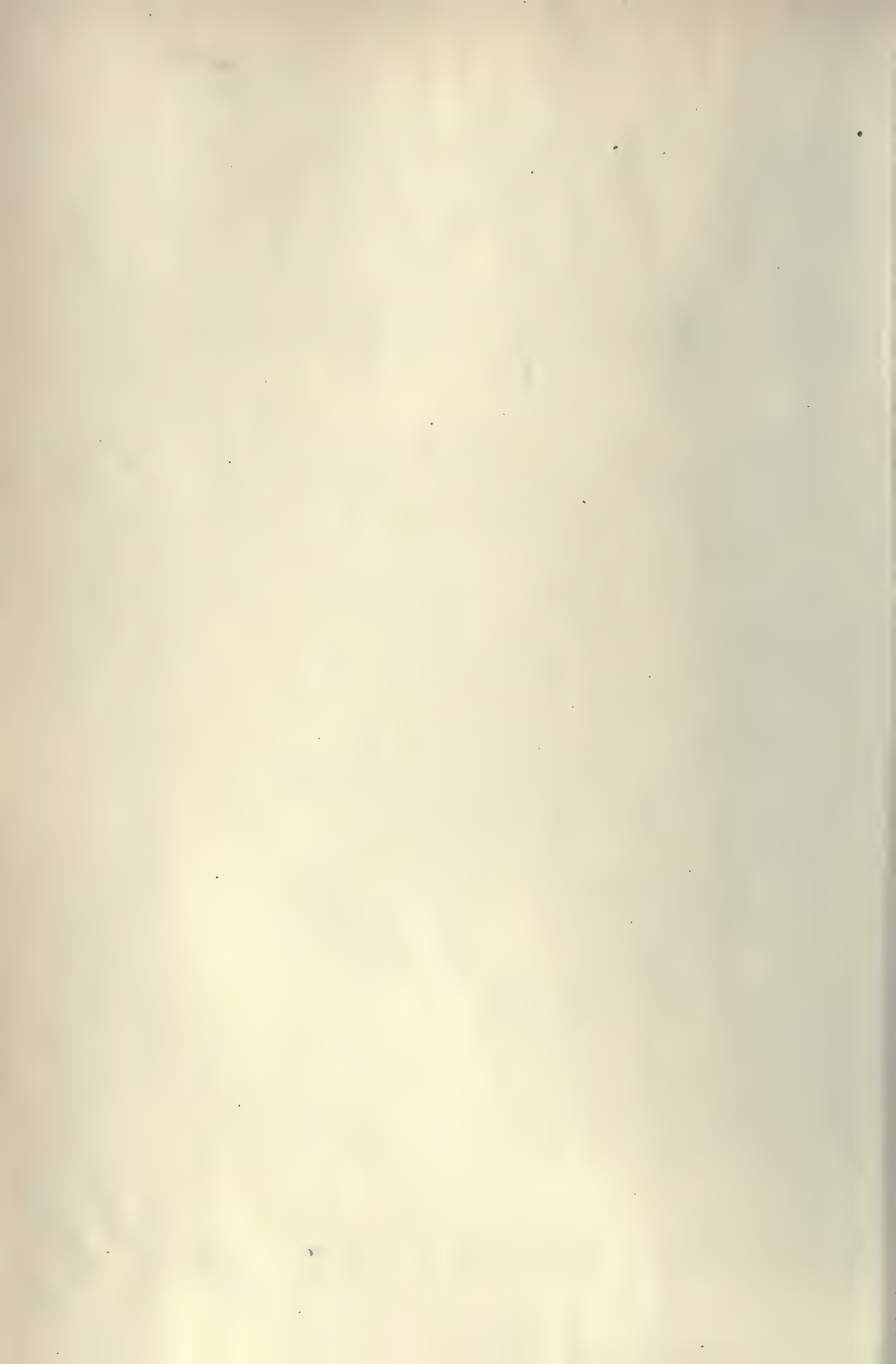
Hundepiroplasmen aus Kultur. Nach *Kleine.*

Fig. 2.



Hundepiroplasmen aus Kultur. Färbung nach *Giemsa.* Nach *Kleine.*

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



daß die Tiere nach dem Überstehen eines Anfalles absolut immun sind und — entgegen dem Verhalten aller mit anderen Piroplasmen infizierten Tiere — nicht zu „Infektionsträgern“ werden, und endlich das Vorkommen der bei keiner anderen Piroplasmose vorhandenen Infarkte hat verschiedene Forscher, so *Fülleborn*, *Ollwig* und *M. Mayer*, zu der Annahme veranlaßt, die Ursache des Küstenfiebers in einem bisher unbekannten und unsichtbaren Virus zu suchen. Die Piroplasmen würden dann nur als Mischinfektionserreger aufzufassen sein.

Wenn *M. Mayer* eigenartige Zelleinschlüsse in den Infarkten als Beweis für das Vorhandensein eines ultravisiblen Virus des Küstenfiebers betrachtet hat, so steht dem die Tatsache gegenüber, daß *K. F. Meyer* durch Implantation von Milzstückchen küstenfieberkranker Tiere die Krankheit auf gesunde Rinder übertragen konnte. Wie *Meyer* berichtet, traten bei den so infizierten Tieren die typischen Parasiten in Kreuzform auf. Alle Lymphdrüsen, Niere, Leber, Milz, rotes und gelbes Knochenmark enthielten die *Koch*schen Plasmakugeln in überaus großer Menge. Letztere lagen meistenteils in Zellen, selten frei; ihre Chromatinteile waren größer als bei den natürlich erzeugten Fällen von Küstenfieber.

Krankheitsbild.

Nicht nur durch die morphologischen Unterschiede der Parasiten kann das Küstenfieber von dem Texasfieber differenziert werden, sondern auch der **Verlauf** ist bei beiden Krankheiten verschieden. Trotz der intensiven Infektion der Blutkörperchen mit Parasiten tritt beim Küstenfieber nur ein ganz geringer Zerfall der Erythrozyten ein. Es kommt im Gegensatz zum Texasfieber nie oder fast nie zu Hämoglobinurie, und ebensowenig entwickelt sich eine nennenswerte Anämie. Die Krankheit pflegt nach einer Inkubationszeit von 14 Tagen einzusetzen und im allgemeinen nach ungefähr 4 Wochen zum Tode zu führen. Die Mortalität beträgt 70—90%. Die klinischen Symptome des Küstenfiebers sind denen der Rinderpest nicht unähnlich: Ausfluß aus der Nase, Konjunktivitis, diarrhoische, oft mit Blut gemischte Entleerungen, Fieber von ähnlichem Typus, Abmagerung, Dyspnoe, Drüsenschwellungen und Stupor, der zuletzt in Koma übergeht.

Obduktionsbefunde.

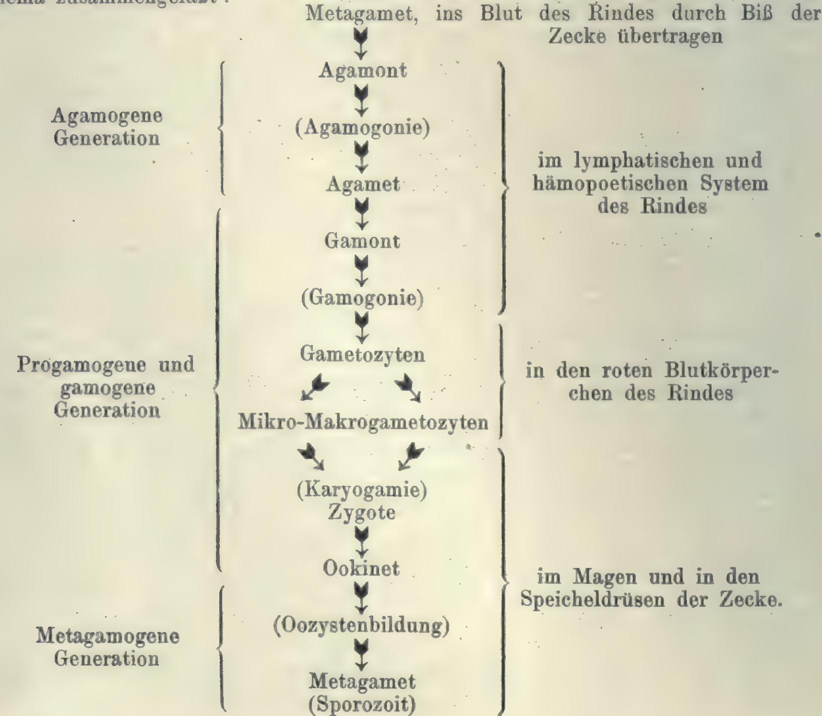
Bei der Obduktion findet sich ein großer Milztumor mit zahlreichen Infarkten; auch in der Leber und Niere sieht man infarzierte Stellen. Die Infarkte sind von *Colland* und *M. Mayer* mikroskopisch genauer studiert worden. Die Autoren fanden, daß es sich um typische Gewebsinfiltrationen handelt, wobei eine Ansammlung von ganz eigenartigen Zellen mit Einschlüssen erfolgt. Der Ausdruck „Infarkt“ ist also eigentlich nicht zutreffend, ebensowenig die Annahme, daß diese pathologische Veränderung durch eine Zirkulationshemmung infolge Anhäufung von Parasiten entstände. Stets ist eine mehr oder minder starke Schwellung der Lymphdrüsen nachweisbar. Bei fast allen Kadavern der an Küstenfieber verstorbenen Rinder finden sich außerdem ein mehr oder weniger starkes Lungenödem, das wohl meist die direkte Todesursache darstellt, ferner Ödeme der serösen Häute, Befunde wie bei Gastroenteritis, Blutungen in den Schleimhäuten.

Besonders charakteristisch für Küstenfieber und für die Differentialdiagnose gegenüber anderen Piroplasmen entscheidend ist das Vor-

kommen von zahlreichen kugeligen Gebilden, die aus blau gefärbtem Plasma bestehen und in diesem eine Anzahl Chromatinkörner enthalten. Diese merkwürdigen „Plasmakugeln“ wurden von *R. Koch* in Leber, Nieren, Milz, Lymphdrüsen und in den sogen. Infarkten entdeckt. Sie sind übrigens auch bei Piroplasmose der Rinder in Rußland, Ägypten und China gefunden worden. In der Milz treten sie schon auf, ehe auf den Blutkörperchen die kleinen Parasiten erscheinen. Sie sind so regelmäßig vorhanden, daß ihr Befund bei geschlachteten Tieren zur sicheren Diagnose der Krankheit verwertet werden kann. *Koch* hielt die Bedeutung der kugeligen Gebilde noch nicht für genügend geklärt.

Durch die Forschungen von *Gonder*, *Lichtenheld* und *F. K. Meyer* sind die Befunde von *R. Koch* bestätigt und zum Teil erweitert worden. Wir haben uns danach die Entwicklung der Parasiten im Rind so vorzustellen, daß zunächst nur durch Teilung Agamonten, und zwar in Milz und Lymphdrüsen, entstehen. Sie liegen in Zellen, die zerfallen. Aus den Agamonten werden durch Schizogonie die Agameten gebildet, die 2 Kerne aufweisen. *Gonder* nimmt an, daß aus den agamogenen Parasiten neue gamogene hervorgehen, zu denen die in den Blutkörperchen auftretenden Formen gehören (Gametozyten). Die Bildung der Gamonten aus den Agamonten erfolgt nach *Gonder* und *Meyer* durch Schizogonie.

Die Gametozyten sollen nach *Gonder* ihre Weiterentwicklung in bestimmten Zecken erfahren, die in folgender Weise beschrieben wird: Die Gametozyten wandern im Magen der Zecke aus den Blutkörperchen aus und bilden Mikrogametozyten (männliche Geschlechtsformen) und Makrogametozyten (weibliche Geschlechtsformen). Daraus gehen nach Kopulationsvorgängen die Zygoten und Ookineten hervor, die dann nach Umwandlung in Sporozoiten in den Darmblindsack der Zecken und in die Speicheldrüsen gelangen, von wo sie beim Biß in das Blut der Rinder wandern und dort ihren Kreislauf zunächst in Drüsen und Milz wieder beginnen. *F. K. Meyer* hat auf Grund der bisherigen Forschungsergebnisse, die noch weiterer Prüfung und Bestätigung bedürfen, den Lebenszyklus des Piroplasma parvum in folgendem Schema zusammengefaßt:



Übertragung.

Die Übertragung des Küstenfiebers erfolgt unter natürlichen Verhältnissen durch Zecken, und zwar kommen alle Rhipicephalusarten in Frage. Die Infektion findet entweder während des Larvenstadiums statt, oder die Tiere infizieren sich als Nymphen. Im ersteren Falle wird der Infektionsstoff auf neue Tiere durch die Nymphen übertragen. Die aus den letzteren hervorgehenden Imagines sind schon wieder frei von Infektionsstoff. Die Zecken, die sich als Nymphen infiziert haben, übertragen die Infektion als Imagines, aus denen eine neue gereinigte, d. h. nicht infizierte Generation hervorgeht. Bei den Zecken dieser Gruppe, die während ihres Lebens zweimal den Wirt wechseln, also dreiwirtig sind, findet keine Vererbung des Infektionsstoffes auf eine neue Zeckengeneration statt. Neben dem Rhipicephalus appendiculatus (Taf. 78), der als hauptsächlichster Überträger des Küstenfiebers angesehen werden muß, kommen noch, wenn auch seltener, als Zwischenwirte in Betracht Rhipicephalus capensis *(Neumann)*, R. Evertsi, R. simus, R. bursa und R. nitens.

Während man die Pirosomen des Texasfiebers mit Leichtigkeit durch subkutane Injektion parasitenhaltigen Blutes auf gesunde Tiere übertragen kann, gelingt es mit dem Blut küstenfieberkranker Tiere auf diese Weise nicht, frische Tiere zu infizieren. Selbst wenn große Dosen des Blutes mit ungeheuren Mengen von Parasiten an mehreren Tagen hintereinander injiziert werden, kommt eine schwere oder gar tödlich verlaufende Infektion nicht zustande. *K. F. Meyer* und *Theiler* ist es aber gelungen, durch Verimpfung von Milzstückchen von Tieren, die an Küstenfieber verendet waren, die Krankheit auf gesunde Tiere zu übertragen.

Immunität.

Haben die Rinder eine spontan erworbene Attacke des ostafrikanischen Küstenfiebers überstanden, so zeigen sie eine absolute **Immunität** gegen Neuinfektionen. Wie *Koch* feststellte, erweisen sich auch Tiere, die mit infektiösem Blut behandelt sind, gegen die natürliche, durch Zecken vermittelte Infektion mit Küstenfieber immun, aber sie widerstehen der Infektion mit Pirosoma bigeminum nicht. Statt einiger Injektionen von großen Dosen infektiösen Blutes sind für die Immunisierungen in der Praxis von *Koch* mehrmalige Einspritzungen kleiner Dosen mit Erfolg angewandt worden. *Theiler* hat diese Methode *Koch*s auf Grund der *Meyer*schen Befunde dadurch modifiziert, daß er statt Blut Milzsaft nahm, und so bei 73% der Rinder Immunität erzielt. Nach den Untersuchungen von *Bruce, Lichtenheld* und *F. K. Meyer* werden die Kälber in enzootisch durchseuchten Gebieten in der Jugend mit den Parasiten infiziert und gehen zum großen Teil während eines akuten Anfalles der Krankheit an Lungenödem zugrunde. Wo von den immunen Rindern auf die Kälber eine partielle Immunität vererbt wird, bleiben von letzteren etwa 25—30% am Leben. Bei einem Teil von ihnen dauert die Krankheit mehrere Monate. Bei der Obduktion findet man dann große Mengen von Plasmakugeln in den Lymphdrüsen und in der Milz, mitunter auch spärliche Parasiten. Alle Tiere, die die Krankheit überstanden haben, sind für das ganze Leben immun, sie dienen niemals als Reservoir der Parasiten, und niemals infiziert sich eine Zecke auf solchen Tieren. Sie können aber mit Erfolg mit Piroplasma bigeminum und Piroplasma mutans infiziert werden.

Im Serum von Tieren, die Küstenfieber überstanden haben, treten spezifische, d. h. nur gegen Küstenfieber, nicht aber gegen die anderen Piroplasmosen wirksame Schutzstoffe auf.

Bekämpfung.

Auf den mitgeteilten Beobachtungen fußt das **Bekämpfungssystem.** Werden z. B. 400—500 Rinder einer durchseuchten Farm unter Quarantäne gestellt, so sterben in 2—3 Monaten 50%; der Rest erkrankt, übersteht aber die Küstenfiebererkrankung und ist immun. In der Folge erkranken nur noch Kälber, die auf diese Weise immer wieder neue Zecken infizieren, sodaß in dem verseuchten Gebiete die Infektion unter den Zecken nicht erlischt. Werden aber 18 Monate lang alle Kälber getötet, so behält man 50% der immunen Rinder und erhält zugleich eine absolut küstenfieberfreie Farm. Die Zecken werden allmählich von dem Infektionsstoff befreit, da Neuinfektionen auf Rindern nicht stattfinden und die Zecken sich, wie man sagt, bei der Fortpflanzung selbst reinigen. In anderen Fällen hat man zur rascheren Erreichung des Zieles alle Rinder auf der infizierten Farm getötet und längere Zeit nur Schafe und Esel auf ihr geweidet. Unter diesen Umständen reinigen sich die Zecken ebenfalls. Wenn 18 Monate als längste Zeitspanne einer zweimaligen Zeckenentwicklung angenommen werden, wird auch bei einem solchen Vorgehen nach dieser Frist die Farm küstenfieberfrei sein.

Neuausbrüche der Seuche können auch in folgender Weise bekämpft werden. Alle Tiere werden mit dem Thermometer gemessen. Fiebernde Tiere werden getötet oder ihrem Schicksal überlassen, die nicht fiebernden Tiere werden auf eine eingezäunte, nicht infizierte Weide A gebracht und 16 Tage lang täglich gemessen, fiebernde Tiere getötet. In dieser Zeit pflegt sich meist schon herauszustellen, welche Tiere infiziert sind. Larven, die am ersten Tag des Aufenthaltes der Herde auf der Weide A abgefallen sind, können sich nicht in 16 Tagen häuten und daher keine fremden Tiere infizieren; sie könnten es frühestens vom 17. Tage ab. Am 16. Tage wird die Herde auf Weide B gebracht, da die Inkubationszeit bis zu 25 Tagen betragen kann. Auf Weide B bleiben die Tiere wieder 16 Tage und kommen dann auf Weide C. Auf Weide A konnten sich keine Tiere neu infizieren, auf Weide B auch nicht. Was also bei der Herde bis dahin noch nicht krank geworden ist, ist sicher gesund. Auf Weide C befinden sich also nur gesunde Tiere. Weide A, B und die Weide, auf der die Herde erkrankte, sind infiziert. Sie dürfen 18 Monate lang nicht von Rindern beweidet werden, sind dann aber nicht mehr infektiös, weil bis dahin alle Zecken tot sind oder sich an küstenfieberunempfänglichen Tieren gereinigt haben.

Die beste Methode zur Bekämpfung des Ostküstenfiebers ist aber unstreitig das Baden. Durch das Baden werden die Larven, Nymphen und Zecken getötet oder wenigstens so schwer geschädigt, daß sie keine fruchtbaren Eier mehr legen. Nun bleiben Larven und Nymphen mindestens 3 Tage auf einem Wirt. Wenn also eine Herde alle drei Tage gebadet wird, wird jeder Überträger getötet. Wird das Baden 14 Monate lang fortgesetzt, so ist die Farm frei von Ostküstenfieber. Das Baden wird von den Tieren sehr gut vertragen.

b) Pseudoküstenfieber.

Das **Pseudoküstenfieber** ist eine dem Küstenfieber ähnliche. durch Rhipicephalus übertragene Krankheit, bei der aber die Hämoglobinurie fehlt. Die Hauptsymptome sind geringes Fieber und schwere Anämie. Die Obduktion ergibt außer Milzvergrößerung und Ikterus keine charakterischen Erscheinungen.

Piroplasma mutans.

Theiler wies bei dieser Krankheit ein dem Küstenfieberparasiten morphologisch sehr ähnliches, aber durch Blut verimpfbares Piroplasma. das **Piroplasma mutans,** nach (Taf. **92/93** *E*). Dieses bei Rindern in Afrika und anderen Erdteilen weit verbreitete, sehr kleine, häufig in weidenblattähnlichen Vierergruppen auftretende Pirosoma führt nach einer Inkubation von 4—6 Wochen zu akuten Fieberattacken und chronischer Infektion, in deren Folge Anämie und Ikterus auftritt. Die einmal infizierten Tiere sind wie bei den echten Piroplasmosen Träger des Infektionsstoffes.

6. Sog. tropische Piroplasmose.

Den echten Piroplasmen steht offenbar auch das von *Dschunkowsky* beschriebene, durch Blut überimpfbare **Piroplasma annulatum** sehr nahe. Einige Forscher halten dieses Piroplasma für identisch mit Piroplasma mutans, andere grenzen es allerdings von letzterem ab. Die durch das Piroplasma annulatum hervorgerufene sog. **tropische Piroplasmose** kommt namentlich in Nord- und Zentralasien vor. Sie hat in Symptomen und Verlauf die größte Ähnlichkeit mit dem Küstenfieber der Rinder.

Es entsteht also die weitere Frage, ob Piroplasma parvum und Piroplasma mutans bzw. annulatum identisch sind. Nach den Feststellungen der meisten zuverlässigen Untersucher (*Theiler, Neufeld, F. K. Meyer, Fülleborn, Ollwig, Kleine, Gonder, Lichtenheld*) ist das Piroplasma mutans im tropischen und subtropischen Afrika außerordentlich verbreitet und wird als Erreger des „Pseudoküstenfiebers“ betrachtet. Wir müssen annehmen, daß vielleicht in bestimmten Gegenden sogar fast jedes Rind in der Jugend damit infiziert wird. Experimente einerseits an europäischen, nach Afrika importierten Rindern mit Zecken, die mit Küstenfieber infiziert waren, und mit Verimpfung des Blutes von küstenfieberkranken Tieren, sowie andrerseits Zeckenversuche und Impfungen mit Blut, das von Rindern stammte, die mit Küstenfieber und Piroplasma mutans infiziert waren und nach Europa importiert wurden, haben die jetzt noch bestehenden Meinungsverschiedenheiten dahin geklärt, daß Piroplasma parvum und Piroplasma mutans verschieden sind. Es dürfte also berechtigt sein, sie getrennt zu beschreiben und auch als Ursache der genannten Krankheiten, vor allem das Piroplasma parvum als besonderen Parasiten des Küstenfiebers zu betrachten, wie es geschehen ist.

Die von *Theiler* bei den mit Piroplasma mutans infizierten Tieren gefundenen kokkenähnlichen Gebilde, die meist am Rande eines Blutkörperchens liegen und daher als Anaplasma marginale bezeichnet sind, weisen bei Chromatinfärbung eine diffuse bläulichrote Farbe auf.

Sie sind wohl kaum als Parasiten zu deuten, wie *Theiler* vorgeschlagen hat, sondern nach dem Vorgange von *V. Schilling* als Ausdruck von Regenerationsprozessen oder Degenerationserscheinungen der Erythrozyten, denn sie sind auch bei den mit Pirosoma bigeminum labil infizierten Tieren nicht selten zu finden (*Smith* und *Kilborne, Knuth* u. a.).

7. Piroplasmen bei anderen Säugetieren.

P. H. Ross entdeckte ein Piroplasma in Ausstrichen aus inneren Organen von Cercopithecus. Dieser Parasit wurde von *Nuttall* und *Graham-Smith* genauer studiert und in seinem Entwicklungsgang verfolgt. Es finden sich 2, 4, 8 und 16 Parasiten in den roten Blutzellen. Der Vorgang der Teilung und die amöboiden Formen ähneln sehr den bei Piroplasma canis beobachteten.

Bei einem kleinen Nagetier, Ctenodactylus gondi, sind von *Nicolle* Piroplasmen gefunden, die zwei scharf getrennte Kerne haben, in Viererform, ähnlich dem Piroplasma canis, auftreten und als Piroplasma quadrigeminum bezeichnet wurden.

Auch bei Damhirschen und Igeln sind Piroplasmen festgestellt worden, deren Beschreibung aber ein sicheres Urteil über ihre Natur noch nicht zuläßt.

8. Piroplasmen beim Menschen.

Bei einer eigenartigen, in Tälern der Rocky Mountains beobachteten fieberhaften exanthematischen Krankheit des Menschen sollen echte Piroplasmen im Blut beobachtet worden sein. Auch diese Befunde sind bisher von keiner Seite bestätigt worden; namhafte Forscher haben die angeblichen Piroplasmen vielmehr für Kunstprodukte erklärt, die bei der Herstellung der Präparate entstanden wären.

Literatur.

Smith u. *Kilborne,* Bulletin Nr. 1. Bureau of animal industry. Washington 1893.
Babes, Comptes rend. de l'Acad. des sciences, 1888 u. 1902.
Laveran, Piroplasma equi. Comptes rend. Soc. biolog., 1901.
Cl. Schilling u. *K. F. Meyer,* Pirosomosen. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 7, 1913.
Cl. Schilling, Immunität bei Protozoeninfektionen. Ebenda.
Theiler, Schweiz. Archiv f. Tierheilk., Bd. 43, 1901. — Bull. de l'Institut Pasteur, 1905. — Das Trypanblau und Trypanrot in der Behandlung der Piroplasmosen. Zeitschr. für Infektionskrankheiten der Haustiere, Bd. 11, 1912.
Fröhner u. *Zwick,* Lehrbuch d. spez. Pathologie u. Therapie d. Haustiere. 8. Aufl. Bd. 2, Stuttgart, F. Enke, 1919/20.
Nocard u. *Leclainche,* Maladies microbiennes des animaux, 1903, t. 3.
R. Koch, Reiseberichte. Berlin, J. Springer, 1898.
Galli-Valerio, Referate im Zentralbl. f. Bakt., 1895 u. 1903.
Nuttall, Journal of Hyg., 1904, 1905 u. 1907. — Parasitology, Vol. 2, 1910.
Hartmann u. *Schilling,* Die pathogenen Protozoen. Berlin, J. Springer, 1917.
Knuth & du Toit, Tropenkrankheiten der Haustiere. Bd. 6 des Handbuches d. Tropenkrankheiten, 2. Aufl., Leipzig, J. A. Barth, 1921.
Doenitz, Die wirtschaftlich wichtigen Zecken. Leipzig, J. A. Barth, 1907.
Bumann, Beitrag zur Behandlung der Hundepiroplasmose mittels Trypanblau. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 1910.

59. VORLESUNG.

Allgemeines über sog. „filtrierbare" Krankheitserreger.

Für eine ganze Reihe von Krankheiten, die in jeder Beziehung als typische Infektionskrankheiten anzusehen sind und auch seit langer Zeit als solche aufgefaßt wurden, ist das Suchen nach wohlcharakterisierten Bakterien oder Protozoen als Krankheitserreger trotz Anwendung der verschiedenartigsten Färbungs- und Kulturmethoden vergeblich gewesen. Und doch konnte bei verschiedenen von ihnen in außerordentlich starken Verdünnungen der Organe oder Sekrete der kranken Menschen oder Tiere, bei deren Untersuchung man nicht zum Ziele kam, in denen man aber die Anwesenheit der Infektionserreger annehmen mußte, durch Verimpfung auf empfängliche Tiere das Vorhandensein eines spezifischen Krankheitsvirus zweifelfrei nachgewiesen werden. Man filtrierte diese infektiösen Materialien durch Filterkerzen, die die kleinsten bisher bekannten Infektionserreger (z. B. Influenzabazillen, Hühnercholerabazillen, Micrococcus melitensis) mit Sicherheit zurückhalten, und konnte auch mit den so gewonnenen Filtraten die Krankheit noch übertragen. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß die Erreger dieser Krankheiten „submikroskopisch" oder „ultramikroskopisch" klein seien, d. h. jenseits der Grenze des Auflösungsvermögens unserer heutigen Mikroskope lagen. Man sprach von „**invisiblem Krankheitsvirus**".

Geschichtliches.

Zuerst hat wohl *Pasteur* (1881) das Vorkommen solcher mikroskopisch unsichtbaren Krankheitserreger angenommen, und zwar für die Lyssa. Der erste experimentelle Nachweis mit Filtrationsversuchen gelang im Jahre 1892 *Iwanow* bei der sog. Mosaikkrankheit des Tabaks. Besonders eingehende Untersuchungen in diesen Fragen, die auch für die ätiologische Erforschung mancher anderen Infektionen vorbildlich geworden sind, wurden dann im Jahre 1897 von *Löffler* und *Frosch* mit dem Virus der Maul- und Klauenseuche (s. Vorlesung 64) angestellt. Seitdem sind unsere Kenntnisse über derartige Infektionserreger nach manchen Richtungen hin erweitert worden, wenn sie auch noch keineswegs zu völlig befriedigenden Ergebnissen geführt haben.

Charakterisierung der „filtrierbaren Erreger".

Die späteren, sehr eifrig von allen Seiten aufgenommenen Studien haben zu dem Ergebnis geführt, daß bei manchen der hier in Rede stehenden Infektionen durch besondere Färbungsverfahren kleinste, meist kokkenförmige Gebilde von etwa $^1/_4\,\mu$ Durchmesser in den infektiösen Körpersekreten vorkommen, die, wenn sie auch nicht genauer differenziert werden können, wegen der großen Menge, in der sie regelmäßig

auftreten, und der gleichmäßigen Gestalt mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit als Erreger der betreffenden Krankheit oder als besondere Entwicklungsformen des Erregers angesprochen werden. Man tut aus diesem Grunde und weil immerhin die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß uns eine exakte mikroskopische Darstellung dieser kleinsten Gebilde bei Verbesserung unserer jetzigen optischen Hilfsmittel und unserer Färbeverfahren doch noch gelingen wird, gut, den Namen „invisible Virusarten" fallen zu lassen und an seine Stelle die Bezeichnung „filtrierbare Infektionserreger" zu setzen. Damit wird einstweilen nur zum Ausdruck gebracht, daß diese Infektionserreger bakteriendichte Filterkerzen passieren.

Bau und Wirkung der Bakterienfilter.

Wenn wir aus dieser Eigenschaft Schlüsse auf die Größe und Beschaffenheit solcher Mikroorganismen ziehen wollen, müssen wir uns zunächst kurz über den Bau und die Wirkung der Bakterienfilter informieren.

Die sog. Hartfilter bestehen aus Kieselgur, Kaolin, Ton oder Porzellanmasse mit oder ohne Zusatz fein verteilter Kieselsäure und werden in der Rotglut gebrannt. Über die Struktur dieser Filterkerzen, deren Prototyp die Berkefeldfilter sind, haben uns die Untersuchungen von *v. Esmarch, Rosenthal, P. Schmidt* u. a. näheren Aufschluß gegeben. Die Filterwand läßt auf dünnen Schliffen zum Teil größere, unregelmäßig begrenzte Hohlräume erkennen, die von kleinen Bakterien sehr leicht durchwandert werden könnten, dann aber äußerst feine Spalten und Kanäle, die diese Hohlräume verbinden. Diese feinen kapillaren Anastomosen sind es, die den Filtrationseffekt bedingen. Wenn diese engen Kanäle vermieden werden, können auch größere Bakterien, die Zeit haben, Umwege durch die größeren Hohlräume der Filterwand einzuschlagen, durch solche Filter mit der Zeit hindurchdringen. Wir sprechen dann von einem „Durchwachsen" der Filter. Aber bei Filtrationsversuchen, bei denen durch Druck- und Saugwirkung von dem zu filtrierenden Material die Filterwand auf dem kürzesten Wege und in verhältnismäßig kurzer Zeit passiert werden muß, kommt es eben darauf an, wie eng die feinsten Spalten sind, die sich den korpuskulären Elementen hindernd in den Weg stellen. Diese engsten Stellen hat *Rosenthal* als „wirksame Porengröße" bezeichnet.

Man kann die wirksame Porengröße durch physikalische Methoden ziemlich genau bestimmen, indem man die Durchflußgeschwindigkeit reinen Wassers bei gleichbleibendem Druck feststellt oder den Minimaldruck auswertet, bei dem sich Luft durch ein völlig benetztes Filter pressen läßt. Auf diese Weise werden von den Fabrikanten die Filterkerzen je nach ihrer Filtrationskraft in verschiedene Marken eingeteilt (z. B. Chamberlandfilter-Marke B und F, Berkefeldfilter-Marke M, N und V). Aber diese Filtrationswerte sind viel zu ungenau, um aus ihnen zuverlässige Anhaltspunkte für die Berechnung der Größe der filtrierten Mikroben gewinnen zu können. Die einzelnen Exemplare derselben Marke sind oft recht ungleich in ihrer Wirkung und ändern sich auch beim Sterilisieren, sodaß nicht einmal bei wiederholter Benutzung desselben Filters vergleichbare Werte erhalten werden.

Wie *Dörr* betont, wirken auf das Passieren oder Steckenbleiben kleinster Teilchen in sehr feinporigem Filtermaterial komplizierte und überdies von Fall zu Fall verschiedene Faktoren ein. Es kommt nicht nur die Größe, sondern auch die Gestalt, die Elastizität der Elemente, die Viskosität ihrer Oberfäche, die Beschaffenheit des Menstruums, vor allem sein Gehalt an Eiweiß oder anderen kolloidal gelösten Stoffen, die Filtermasse, die durch Adsorption und molekulare Attraktion in den Prozeß eingreifen kann, und das Kapillaritätsverhältnis der Filterporen in Betracht.

Methodik der Filtrationsversuche.

Man muß sich, wie das zuerst *Marchoux* gefordert hat, bei Filtrationsversuchen an eine bestimmte Methodik halten, die diesen Faktoren nach Möglichkeit Rechnung trägt. Man soll virushaltiges Serum

möglichst stark verdünnen, Gewebe, die vermutlich intrazelluläre Formen enthalten, entsprechend erschließen und gleichzeitig mit einem oder mehreren Testobjekten filtrieren. Jede Filterkerze soll vor dem Versuch mit destilliertem Wasser auf ihre Ergiebigkeit (nach Zeit und Maß) geprüft werden, und zwar bei einem bestimmten Druck. Dabei wird es sich empfehlen, nur kleine Filterplatten in besonderen Apparaten zu verwenden, wie sie *Rosenthal* für diese Zwecke angegeben hat, oder bei Filterkerzen nur einen kleinen, in der Mitte der Kerze gelegenen ringförmigen Bezirk, während die anderen Teile mit Zelloidin, Paraffin oder heißem Agar abgedichtet werden. Nur die ersten Portionen der Filtrate sind zu benutzen. Erst dann, wenn bei Veröffentlichung von Versuchsergebnissen die angewandte Methode ausführlich beschrieben wird, wenn im besonderen der Eiweißgehalt der Ausgangsflüssigkeit, die Temperatur und der Filtrationsdruck mitgeteilt wird, werden sich die Resultate mit denen anderer Forscher vergleichen lassen *(Dörr)*.

Ultrafilter.

Man hat für diese Zwecke auch andere Filterarten zu verwerten gesucht, sogen. Ultrafilter *(Bechhold)*, bei denen auf einer als Stützkörper dienenden porösen Masse (Kieselgur, Filtrierpapier oder dergl.) Kolloidgallerten aus Gelatine, Agar, Kollodium oder Eisessigkollodium in dünner Schicht ausgebreitet werden. Diese sehr dichten Filtermembranen wirken nur bei starkem Druck. Sie können, wie die Untersuchungen von *Giemsa*, *v. Prowazek* und *Beaurepaire-Aragao* gezeigt haben, mit großem Vorteil verwendet werden, um filtrierbare Infektionserreger zu konzentrieren und dadurch stark virushaltige Flüssigkeiten für mikroskopische Untersuchungen, Kulturversuche und Tierimpfungen zu gewinnen. Absolut gleichmäßig hinsichtlich der Größe der zurückgehaltenen unbekannten Erreger wirken aber auch die Ultrafilter nicht. Ein großer Nachteil der *Gallert*-Ultrafilter ist die leichte Verletzbarkeit der Filterschicht und die Notwendigkeit einer Stützeinlage für diese.

Membranfilter.

Als ein wesentlicher Fortschritt war daher die Herstellung der sogen. Membranfilter nach *Zsigmondy* und *Bachmann* zu begrüßen. Durch Eintrocknen von planmäßig zusammengesetzten Lösungen gewisser Kolloide erhielten diese Autoren unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen pergamentähnliche Membranen oder auch solche vom Aussehen des Glanzpapiers oder des weißen Glacé-Handschuhleders, die infolge ihrer Widerstandsfähigkeit jede festhaftende Stütze entbehrlich machen. Dabei ist die Möglichkeit gegeben, die Dicke und Porenweite innerhalb weiter Grenzen zielbewußt zu variieren. Die von der Firma de Haën in Seelze bei Hannover fabrikmäßig hergestellten Membranfilter werden auf eine gelochte Siebplatte oder auf eine weitporige Unterlage aufgelegt und dann auf einen mit der Wasserstrahlpumpe verbundenen Apparat aufmontiert. Das unter dem Filter hergestellte Vakuum erhält sich selbst nach Unterbrechung des Pumpens längere Zeit, ein Beweis für die Feinheit der Filterporen. Die Filteroberfläche kann ohne Schädigung der Filtrationswirkung mit einer weichen Bürste und Wasser von anhaftendem Schlammniederschlag gereinigt werden.

Natur der filtrierbaren Infektionserreger.

Fragen wir nun nach der **Natur der filtrierbaren Krankheitserreger** und der Stellung, die ihnen im System der Mikroorganismen zuzuweisen ist, so stellen sie anscheinend keine einheitliche Gruppe dar. Sie weisen so erhebliche biologische Differenzen auf, daß man ein endgültiges Urteil hier noch nicht fällen kann. Zum Teil gehören die in Rede stehenden Infektionserreger nach der Ansicht vieler Autoren zu den Protozoen, weil sie ebenso wie diese durch Zwischenwirte übertragen werden (z. B. Virus des Pappatacifiebers u. a.), zum Teil werden sie aber wegen ihres biologischen und morphologischen Verhaltens den Bakterien zugerechnet (z. B. Virus der Peripneumonie des Rindes).

Einschlüsse.

Bei einer größeren Gruppe der durch filtrierbare Mikroorganismen hervorgerufenen Krankheiten sind in den vorwiegend befallenen Körper-

organen regelmäßig charakteristische Zellveränderungen zu finden, die wohl mit Sicherheit auf die Invasion und Wirkung der Erreger zurückzuführen sind. Man nimmt nach dem heutigen Stande der Wissenschaft an, daß diese Reaktionsprodukte („Einschlüsse“, „Körperchen“) das spezifische Virus oder wenigstens gewisse Entwicklungsstadien von ihm enthalten.

Nach *Lipschütz* entstehen unter dem Einflusse der Infektionserreger zum Teil proliferative, zum Teil hypertrophische oder degenerative Veränderungen der befallenen Zellen (Wirtszellen) des Ektoderms (Vakzine, Molluscum, Geflügelpocke usw.) oder des Mesoderms (hauptsächlich Schafpocke, ferner Scharlach) mit Bildung eigenartiger, für die betreffende Affektion charakteristischer Einschlüsse, die nach der heute allgemein geteilten Ansicht als Abwehr- und Reaktionsprodukte der Zelle auf das parasitische („symbiozelluläre“) Virus aufzufassen sind. Die Einschlüsse liegen im Zytoplasma in der Nähe des Kernes, der dann eingedellt oder an die Peripherie gedrängt und zur Atrophie gebracht wird. Die bekanntesten derartigen „Einschlüsse“ sind die *Negri*schen Körperchen bei Lyssa, die *Guarnieri*schen Körperchen bei Variolavakzine und die Trachomkörperchen bei Trachom.

Gegen die Annahme, daß diese Einschlüsse selbst die Erreger der Infektionen darstellen könnten, spricht zunächst besonders der Umstand, daß sie von den Filtern zurückgehalten werden und daß das von ihnen befreite Filtrat virulent ist, ferner daß auch mit einschlußfreiem Gewebsmaterial die Infektion vermittelt werden kann (z. B. bei Hühnerpest). Zu den Protozoen dürfen sie deshalb nicht ohneweiteres gerechnet werden, weil sie vielfach homogen sind und eine Differenzierung in Kern und Protoplasma nicht erkennen lassen, und weil sie sich bei ihrer Polymorphie nicht in den Rahmen bekannter Entwicklungsformen von Protozoen einreihen lassen *(v. Prowazek)*.

Chlamydozoen-Strongyloplasmen.

Die Einschlußgebilde mit den in ihnen gelegenen Körperchen hat man wegen der mantelartigen Hüllen der Körperchen als **Chlamydozoen** *(v. Prowazek)* bezeichnet. Die Körperchen stellen kleinste, rundliche, schwer färbbare, durch hantelförmige Abschnürung sich vermehrende Gebilde dar: **Strongyloplasmen** *(Lipschütz)*.

Für den Nachweis der Chlamydozoen-Strongyloplasmen ist eine besondere Technik erforderlich, die von der Untersuchungsmethode für Bakterien und Protozoen in manchen Punkten abweicht. Wenn klare Bilder erzielt werden sollen, muß das in der Regel ja an Virus sehr reiche Untersuchungsmaterial stark verdünnt werden. Es empfiehlt sich zunächst vor allem die Untersuchung bei Dunkelfeldbeleuchtung, weil sie uns über das Aussehen der Gebilde im nativen Präparat unterrichtet und von vornherein Täuschungen verhütet, zu denen im gefärbten Präparat Farbstoffniederschläge oder Kunstprodukte Veranlassung geben können. Auch über die Art der Beweglichkeit gibt das ungefärbte Präparat Aufschluß. *v. Prowazek* hat empfohlen, das Material auf dem Deckgläschen antrocknen zu lassen und, auf Wachsfüßchen montiert, ohne Einschlußmedium zu untersuchen. Will man gefärbte Präparate herstellen, so streicht man das Material in der nötigen Verdünnung auf dem Objektträger in der gleichen Weise aus, wie es für die Blutuntersuchung bei Malaria Vorschrift ist (s. S. 1084), oder man fertigt durch

Aufdrücken eines gut gesäuberten Deckgläschens auf das infizierte Gewebe Klatschpräparate an. Die Fixation der Präparate erfolgt durch Einlegen in Alkohol absolutus, Alkohol-Äther āā oder Methylalkohol; auch die Anwendung von Osmiumdämpfen ist empfehlenswert. Präparate, die nach *Giemsa* gefärbt werden sollen, werden am besten zur feuchten Fixation (nach *Schaudinn*) für mehrere Stunden in ein Gemisch von 2 Teilen einer konzentrierten wässerigen Sublimatlösung und 1 Teil Alkohol absolutus eingelegt.

Färbung.

Zur **Färbung** eignen sich besonders das *Löffler*sche Geißelfärbungsverfahren und die Giemsafärbung. Bei dem erstgenannten Verfahren tut man gut, die fixierten Präparate vor der Färbung für mehrere Stunden in destilliertes Wasser zu legen, damit die dem Material anhaftenden Serumreste entfernt werden; die kleinen Gebilde treten dann auf dem klaren farblosen Grunde schärfer hervor, und zwar in leuchtend dunkelroter Farbe. Durch die *Giemsa*sche Farblösung, die man zweckmäßig mehrere Stunden bei Brutschranktemperatur einwirken läßt, erscheinen sie rötlich bis violettrot. Andere Färbungsmethoden, z. B. die *May-Grünwald*sche Eosin-Methylenblaufärbung, die mehrfach empfohlen wurde, liefern weniger gute Bilder. Bei Gramfärbung entfärben sich die Chlamydozoen. Die Einschlüsse, die ja erheblich größer und deshalb im nativen Präparat und vielfach auch im Tuschepräparat leicht aufzufinden sind, nehmen auch gewöhnliche Farbstoffe meist gut an.

Für den Nachweis der Gebilde in Schnitten eignet sich nach der Gewebsfixierung in Formalin, Alkohol, Sublimatalkohol usw. die Färbung mit Eisenhämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin, Methylgrünpyronin, Triazid usw. Die Chlamydozoen-Strongyloplasmen kommen in Schnitten am besten durch das Silberimprägnierungsverfahren nach *Volpino-Levaditi* oder durch die feuchte Giemsafärbung zur Darstellung.

Morphologie.

Was die **Morphologie** der Strongyloplasmen-Chlamydozoen anbelangt, so werden von den Autoren über die bei den verschiedenen Krankheiten erhobenen Befunde ziemlich gleichlautende Angaben mitgeteilt. Es handelt sich um äußerst kleine, kreisrunde oder doch rundliche, scharf umrandete Gebilde („Elementarkörperchen" nach *v. Prowazek*), die in dem erkrankten Gewebe in großen Massen meist intrazellulär, oft sogar im Kern der Zellen, oder in nächster Umgebung der Zellen, seltener in der zellfreien Gewebsflüssigkeit liegen. Ihre Größe schwankt nach *Lipschütz* um $^{1}/_{4}\,\mu$, geht aber nie unter $^{1}/_{10}\,\mu$ herab. Bei der *Löffler*schen Färbung sieht man oft eine deutliche Hofbildung, die von einzelnen Autoren *(Borrel, Paschen)* auf eine die Erreger umgebende Schleimschicht zurückgeführt wird. Geißeln oder Kapseln sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen, wie überhaupt morphologische Details nicht darstellbar sind.

Biologie.

Hinsichtlich der **Biologie** wäre zunächst zu erwähnen, daß *Roux* und für die Elementarkörperchen der Vakzine auch *Volpino* den Chlamydozoen-Strongyloplasmen eine lebhafte Beweglichkeit zuschreiben; die Mehrzahl der Autoren hält die Annahme einer Eigenbewegung aber nicht für gerechtfertigt. Die Vermehrung erfolgt durch Querteilung, meist in Form einer hantelförmigen Abschnürung; es entstehen dabei Biskuit- und sog. Doppelpunktformen. Die Frage, ob es weitere Entwicklungsstadien der Elementarkörperchen gibt, ist generell noch nicht

spruchreif. Bei Vakzine hat *v. Prowazek* und bei Trachom *Lindner* ebenso wie *Halberstädter* und *v. Prowazek* größere und auch färberisch von den Elementarkörperchen abweichende Gebilde als spätere Entwicklungsstadien aufgefaßt und als Initialkörperchen bezeichnet; bei Trachom haben die letztgenannten Autoren sogar noch ein zwischen den Elementar- und den Initialkörperchen einzufügendes Stadium, die sog. „Restkörper", angenommen.

Die **Mikroorganismennatur** der eben beschriebenen Gebilde wird wegen der großen Schwierigkeiten, die sich einer exakten Differenzierung und Identifizierung entgegenstellen, keineswegs von allen Autoren anerkannt. Es sprechen aber, wie *Lipschütz* ausführt, doch sehr gewichtige Gründe für eine solche Auffassung und für eine ätiologische Bedeutung dieser regelmäßig zu erhebenden Befunde. Zunächst sind in der gesamten Zytologie keine Gebilde bekannt, die wie die Elementarkörperchen durch runde Form, scharfe Konturen und Vermehrung durch hantelförmige Zerteilung, bei der sämtliche Zwischenstadien verfolgt werden können, ausgezeichnet sind *(Hartmann)*. Um gewöhnliche Zellbestandteile oder -körnchen kann es sich nicht handeln, weil die Elementarkörperchen auch frei im Serum und (bei Peripneumonie des Rindes) in großen Mengen in serösen Pleuraexsudaten vorkommen und Zerfallsprodukte der Zellen bei dem *Löffler*schen Färbungsverfahren niemals so intensiv, gleichmäßig und scharf konturiert hervortreten. Die auf Wachstumsvorgänge zurückgeführten Größenunterschiede und die erwähnten Entwicklungsstadien sprechen ebenfalls für eine belebte Natur der Körperchen. Vor allem aber ist der konstante Befund so zahlreicher Körperchen in den spezifischen Krankheitsprodukten und ihr Fehlen in Kontrollpräparaten aus anderen Geweben in diesem Sinne verwertbar und ferner die Möglichkeit, daß man mit virushaltigem Material, das von allen Zellen befreit ist, in größeren Passagereihen bei empfänglichen Tieren immer wieder die gleichen „Einschlüsse" mit Elementarkörperchen experimentell erzeugen kann. Immerhin muß die Frage, ob wirklich die Einschlußkörperchen Krankheitserreger sind oder Entwicklungsstufen oder unter dem Einflusse eines invisiblen Erregers entstandene Zellveränderungen, so lange offen gelassen werden, bis ganz unzweideutige Beweise für die eine oder andere Annahme vorliegen.

Resistenz.

Die **Resistenz** der filtrierbaren Krankheitserreger gegen äußere schädigende Einflüsse ist sehr verschieden. Gegen Eintrocknung ist z. B. das Virus der Maul- und Klauenseuche, der Schweinepest und der Rinderpest äußerst empfindlich, hingegen ist das Virus der Lyssa, der Kuhpocken, der Geflügelpest usw. auch in getrocknetem Zustande gut haltbar. Ebenso verschieden ist die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Virusarten gegen hohe Temperaturen, gegen Licht, Fäulnis und chemische Desinfektionsmittel einschließlich Antiformin. Wenn von verschiedenen Autoren hinsichtlich der Resistenz im einzelnen ganz differente Untersuchungsergebnisse erzielt wurden, so ist dies möglicherweise auf Dauerformen zurückzuführen, die in dem untersuchten Material nicht immer vorhanden sind. Bemerkenswert ist die durchweg sehr erhebliche Resistenz gegen Glyzerin. Eingehend wurde auch das Verhalten der filtrierbaren Krankheitserreger gegen Saponin, Galle und taurocholsaure Salze studiert, weil man in ihm Beweismomente für

die bakterielle oder protozoische Natur der Mikroben zu finden hoffte: es stellte sich aber heraus, daß auch hier die einzelnen Arten sich ganz verschieden verhalten.

Werden die Virusarten in ihren natürlichen Substraten (Blut, Lymphe, Gewebsflüssigkeiten) in Glaskapillaren eingeschlossen und bei niedriger Temperatur aufbewahrt, so erhalten sie sich meist wochen- oder monatelang virulent. Ebenso können sich die Erreger vielleicht, wenn sie mit Darmentleerungen, Harn oder Blut ausgeschieden werden, in der Außenwelt längere Zeit lebensfähig erhalten. Es liegen aber keinerlei Beweise dafür vor, daß eine Vermehrung in der Außenwelt, z. B. im Boden, stattfinden könnte. *v. Esmarch*, *Cano* und andere Autoren haben bei ihren Versuchen, filtrierbare Virusarten im Boden, in der Luft usw. aufzufinden, stets negative Resultate erzielt.

Kultur.

Über die Frage der **künstlichen Kultivierung** sind allgemeingültige Forschungsergebnisse ebenfalls nicht zu verzeichnen. Ein filtrierbares Virus, dessen zuerst von *Nocard* und *Roux* nachgewiesene Züchtbarkeit auf künstlichen Nährböden allerseits anerkannt ist, ist das Virus der Peripneumonie der Rinder (s. Vorlesung 68). Auch die Erreger der Hühnerpest (*Marchoux*) und der Geflügeldiphtherie (*Bordet*) können als züchtbar gelten. Wenn in neuerer Zeit auch über gelungene künstliche Kulturen des Poliomyelitisvirus, des Variolavakzinevirus usw. berichtet worden ist, so bedürfen diese Angaben noch der Bestätigung. Wir werden in den einschlägigen Kapiteln auf diese Frage im einzelnen einzugehen haben, möchten aber von vornherein betonen, daß eine „Kultur“ hier häufig durch Quellungsvorgänge oder dadurch vorgetäuscht werden kann, daß von den meist außerordentlich große Virusmengen enthaltenden Materialien aus infolge der erheblichen Resistenz auch nach mehrfachen Überimpfungen in die „Kulturröhrchen“ noch vereinzelte Mikroben übertragen sein und bei Verimpfung auf Tiere infektiös wirken können, daß also in Wirklichkeit keine Vermehrung in den künstlichen Nährböden erfolgte, sondern eine Verdünnung des ursprünglichen Materials. Es genügen ja (z. B. bei der Hühnerpest und bei der Maul- und Klauenseuche) außerordentlich geringe Virusmengen, um bei empfänglichen Tieren die Krankheit experimentell zu erzeugen.

Eintrittspforten.

Die filtrierbaren Infektionserreger gelangen in den Organismus durch verschiedene **Eintrittspforten,** die für die einzelnen Arten aber meist gleich bleiben. Die Erreger der Vakzine, der Lyssa, der Geflügelpocke usw. dringen durch die verletzte Epidermis ein, andere (z. B. die Erreger der Variola und der Lungenseuche des Rindes) von den Respirationsschleimhäuten aus, wieder andere (z. B. die Erreger der Maul- und Klauenseuche, der Schweinepest und der Hühnerpest) von den Schleimhäuten des Digestionsapparates aus. Manche dieser Virusarten können wohl auch verschiedene Eintrittspforten benutzen. Bei einigen sind wir über den Infektionsmodus überhaupt noch nicht näher orientiert.

Zwischenwirte.

Sehr bemerkenswert ist, daß eine Reihe dieser Krankheitserreger durch **Insekten als Zwischenwirte** übertragen wird. Das ist namentlich beim Pappatacifieber der Fall (Phlebotomus papatasii), beim Denguefieber (Culex fatigans) und bei der Pferdesterbe (Stegomyia und Anopheles).

Affinität zu bestimmten Körpergeweben.

Durch die Infektion mit diesen Mikroorganismen entstehen entweder akute **allgemeine Infektionskrankheiten,** oder aber die Erreger zeigen eine **spezifische Affinität zu bestimmten Körpergeweben.** *Lipschütz* teilt die filtrierbaren Krankheitserreger demnach ein in:

1. Erreger von Allgemeininfektionen
   beim Menschen: Pappatacifieber, Denguefieber, Masern, Scharlach;
   bei Tieren: Pferdesterbe, Schweinepest, Geflügelpest u. a.;
2. lokalisierte epidermale oder epitheliale Virusarten
   Trachom, Molluscum contagiosum, Verrucae;
3. dermotrope Virusarten
   Variola-Vakzine, Maul- und Klauenseuche, Schafpocke, Geflügelpocke usw.;
4. neurotrope Virusarten
   Lyssa, Poliomyelitis, Geflügelpest, Hundestaupe usw.;
5. hämotrope Virusarten
   Leukämie der Hühner, perniziöse Anämie der Pferde;
6. organotrope Virusarten
   Parotitis epidemica (?), Peripneumonie der Rinder usw.

Bakteriophages Virus.

Wie bereits früher (s. S. 369) ausgeführt wurde, nimmt *d'Hérelle* an, daß das von ihm entdeckte bakteriophage Agens, das er „Bacteriophagum intestinale" nennt, ein belebtes Virus, einen obligaten Parasiten der Bakterien darstellt und wegen seiner Filtrierbarkeit durch *Chamberland*sche Porzellankerzen den Ultramikroben zuzurechnen sei. Den Beweis für diese Auffassung erblickt er hauptsächlich in der Feststellung, daß der wirksame bakterienauflösende Stoff sich bei Überimpfen von Bakterienkultur zu Kultur nicht aufbraucht, sondern nach Art eines Lebewesens vervielfältigt. Die Untersuchungen anderer Autoren, vor allem von *Kabéshima, Bordet* und *Ciuca, Bail, Gratia, Gildemeister, Otto* und *Munter* u. a. sprechen indessen gegen diese Annahme, machen es vielmehr wahrscheinlich, daß ein katalytisch wirkendes, aus den Bakterien selbst stammendes und sich auf diese Weise dauernd regenerierendes, vielleicht an sog. „Bakteriensplitter" *(Bail)* gebundenes Ferment die eigentliche Ursache des Phänomens darstellt *(Schlossberger).*

Immunität.

Über die **Immunität** sind wir bei manchen der durch filtrierbare Erreger hervorgerufenen Infektionen in vieler Beziehung ebenso gut orientiert wie bei den durch bekannte Bakterien oder Protozoen bedingten Krankheiten. Wir wissen, daß das einmalige Überstehen der Krankheiten dieser Gruppe fast überall eine langdauernde Immunität gegen Neuinfektionen zur Folge hat.

Bei einigen dieser Infektionen verfügen wir bekanntlich seit langen Zeiten über außerordentlich zuverlässige **Schutzimpfungsverfahren** (bei Pocken und Lyssa), die empirisch erfunden wurden, bei andern haben systematische Immunisierungsversuche zu Ergebnissen geführt, die, wenn auch nicht völlig befriedigend, so doch sehr beachtenswert sind. Zum Teil gibt die aktive Immunisierung mit abgeschwächtem Virus die besten Resultate (durch Austrocknung z. B. bei Lyssa, Poliomyelitis,

Geflügelpest, durch Erhitzung bei Vakzine [*v. Prowazek*]), zum Teil die passive oder kombinierte Immunisierung [Serumvakzination] (z. B. bei Maul- und Klauenseuche).

In den nächsten Vorlesungen sollen die wichtigsten der durch filtrierbare Infektionserreger hervorgerufenen Erkrankungen des Menschen und der Tiere kurz besprochen werden.

Literatur.

Lipschütz, Filtrierbare Infektionserreger. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 8, 1913. — Über mikroskopisch sichtbare, filtrierbare Virusarten (Strongyloplasmen). Zentralbl. f. Bakt., Bd. 48, 1908. — Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Wiener klin. Wochenschr., 1919 u. 1920.

Löffler und *Dörr*, Über filtrierbares Virus. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 50, 1911, Beiheft.

Kraus, v. Eisler und *Fukuhara*, Über Adsorption der filtrierbaren Vira. Zeitschr. f. Immun.-Forschung, Bd. 1, 1909.

v. Esmarch, Über kleinste Bakterien und das Durchwachsen von Filtern. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.

Löffler und *Frosch*, Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Ebenda, Bd. 23, 1898.

Pfuhl, Ergebnisse einer erneuten Prüfung einiger Kieselgur- und Porzellanfilter. Festschr. f. *R. Koch*, Jena, G. Fischer, 1903.

Zsigmondy und *Bachmann*, Über neue Filter. Ztschr. f. anorg. u. allgem. Chemie, Bd. 103, 1918.

v. Prowazek, Chlamydozoa. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 10, 1907.

Remlinger, Les microbes filtrants. Bullet. de l'Inst. Pasteur, 1906.

Rosenthal, Filtrierapparat zur Gewinnung keimfreier Lymphe. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 45. — Über die Filtration von Hühnerpestvirus. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 60, 1908.

P. Schmidt, Über den Mechanismus der Bakterienfiltration mit Berkefeldfiltern. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krankh., Bd. 65, 1910.

Schlossberger, Das *d'Hérelle*sche Phänomen. Sammelreferat. Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 4, 1922.

60. VORLESUNG.

Pappataci- und Denguefieber.

Mit dem Namen **„Pappatacifieber“** bezeichnet man eine an den Küsten des Mittelmeeres und in Osteuropa (Donauländer, Balkan, Südrußland) heimische Infektionskrankheit, die in der heißen Jahreszeit auftritt und durch ein dreitägiges kontinuierliches Fieber und schwere Allgemeinerscheinungen charakterisiert ist. Einmaliges Überstehen der an sich stets gutartig verlaufenden Krankheit hinterläßt eine dauernde Immunität, sodaß bei den alljährlichen Sommerepidemien nur die von Orten außerhalb der endemischen Gebiete neu zugereisten Personen von der Krankheit befallen werden. In der kälteren Jahreszeit werden Erkrankungen nicht beobachtet.

Geschichtliches.

Die Krankheit ist in den von ihr befallenen Ländern seit altersher bekannt, aber wegen ihrer Gutartigkeit wohl nicht genügend gewürdigt worden. Meist werden die Anfälle mit Malaria, Typhus und sonstigen endemischen Krankheiten in Verbindung gebracht. Erst im Jahre 1886 wurde das Pappatacifieber von den letzteren durch *Pick* klinisch als besondere Infektionskrankheit abgegrenzt, und 1904 kam *Taussig* auf Grund seiner epidemiologischen Beobachtungen zu der Überzeugung, daß Mücken die Krankheitsüberträger seien. Eingehendere Untersuchungen über die Pathogenese und die Verbreitung dieser Fieberart wurden in den folgenden Jahren dann namentlich von *Dörr, Franz, Russ, Birt* u. a. angestellt.

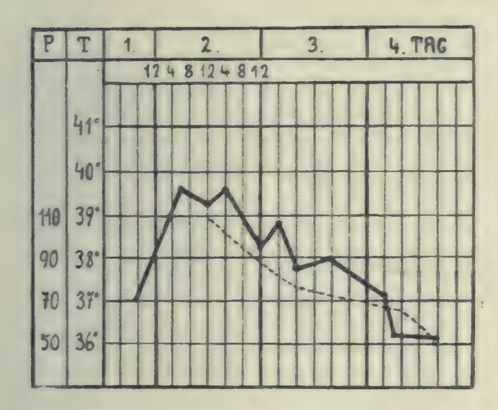
Krankheitsbild.

Die **klinischen Erscheinungen** sind meist sehr charakteristisch. Nach einer Inkubationszeit, die zwischen 3 und 7 Tagen schwankt, und einem mehrstündigen Prodromalstadium mit den Empfindungen allgemeinen Unwohlseins setzt die Krankheit plötzlich mit hohem Fieber ein. Die Temperatur steigt rasch auf 39—40°. Der Kranke klagt über äußerst heftige Kopf- und Rückenschmerzen, unter Umständen auch Schmerzen im Bereich des Ischiadicus *(Adelmann)* sowie Druckgefühl in den Augen. Die Bindehäute der Augen sind stark injiziert, besonders in der Lidspalte, wo die Rötung streifenförmig von beiden Augenwinkeln zu den Hornhauträndern zieht (*Pick*sches Zeichen). Die Mund- und Rachenschleimhaut ist gerötet, die Zunge weißlich belegt. Die Muskulatur des ganzen Körpers ist druckempfindlich. Meist besteht ausgesprochene Pulsverlangsamung. Das Blutbild weist regelmäßig eine während des

Fiebers zunehmende Verminderung der neutrophilen und eosinophilen vielkernigen Leukozyten mit Lymphozytose auf und gestattet durch den fehlenden Plasmodienbefund die differentialdiagnostische Abgrenzung von Malaria *(Fürst)*. Das Fieber dauert in der Regel 2—3 Tage, seltener 4—7 Tage und fällt dann lytisch in kurzer Zeit ab (Fig. 176).

In schwereren Fällen gesellen sich zu den bisher beschriebenen Krankheitserscheinungen Schleimhautblutungen, namentlich der Konjunktiva und der Nasenschleimhaut, ferner Diarrhöen und Erbrechen galliger Massen. Exantheme kommen nicht selten vor, sind aber nicht so ausgedehnt und so regelmäßig feststellbar wie beim Denguefieber (s. u.). Es handelt sich hier entweder um flüchtige Erytheme oder um petechiale oder roseolaartige Flecken. Ikterus ist wiederholt beobachtet worden. Das Krankheitsbild weist also vielfache Ähnlichkeit mit demjenigen leichter Fälle von Gelbfieber auf. Auch epidemiologisch zeigt das Pappatacifieber mit dem in Vorlesung 47 geschilderten Gelbfieber eine weitgehende Übereinstimmung.

Fig. 176.



Temperaturverlauf bei Pappatacifieber.
(Nach *Dörr, Franz* und *Taussig*.)

Fieberrückfälle nach einer Zwischenzeit von 1 oder 2 Tagen, mitunter auch von 1—3 Wochen kommen nicht selten vor, Rezidive nach mehrmonatigem fieberfreien Intervall sind aber bisher nicht beobachtet worden.

Die Rekonvaleszenz geht gewöhnlich ohne weitere Störungen vor sich, doch wird oft noch mehrere Wochen lang allgemeine Mattigkeit, mitunter auch psychische Depression beobachtet.

Krankheitsvirus.

Das **Virus des Pappatacifiebers** kreist im Blute des Kranken, kann aber mit unseren heutigen diagnostischen Hilfsmitteln nicht nachgewiesen werden. Durch Blut oder Blutserum, das durch bakteriendichte Filter geschickt wurde, läßt sich die Krankheit auf gesunde Menschen übertragen. Eine solche Übertragung gelingt aber nur, wenn das Blut dem Patienten am ersten Tage der Erkrankung entnommen wurde. Gegenüber der Einwirkung chemischer Mittel (Galle, Trypanrot, Salvarsan) besitzt das Virus eine erhebliche Widerstandsfähigkeit.

Übertragung.

Unter natürlichen Verhältnissen wird die Krankheit durch eine Stechmücke übertragen, die den Namen **Phlebotomus papatasii** führt und zur Familie der Psychodideen (Schmetterlingsmücken) gehört. Überall, wo diese Mücke fehlt, kommen Neuinfektionen nicht zustande. Dort, wo sie vorhanden ist und Gelegenheit hat, sich an Kranken zu infizieren, ruft sie durch ihren Stich bei Personen, die in ihrem Leben Pappatacifieber noch nicht überstanden haben, also nicht immunisiert sind, die

Krankheit hervor. Auch an fieberfreien Orten konnten *Dörr* und *Birt* eine Erkrankung an typischem Fieber bei Gesunden hervorrufen, die sie von infizierten Mücken stechen ließen. Durch direkten oder indirekten Kontakt zwischen Kranken und Gesunden wird das Fieber niemals übertragen.

Die Pappatacimücke (Fig. 177), die von *Grassi* näher untersucht und beschrieben wurde, ist 2 *mm* lang und von leicht durchscheinender gelblicher Farbe. Sie hat eine auffallend gekrümmte Haltung. Der Kopf ist unbeweglich und sitzt direkt dem Thorax auf. Mit Ausnahme kleiner nackter Felder am Kopf und Thorax ist der ganze Körper mit gelblichen feinen Haaren bedeckt. Auch die 6 Beine, die sehr lang sind, sind behaart. Die Flügel sind (nach *Dörr*) 15 *mm* lang und an den Rändern fransenartig behaart. Sie werden vom sitzenden Insekt derart nach aufwärts gehalten, daß ihre Spitzen in die Höhe gerichtet sind und weit voneinander abstehen; dabei sind die medialen Ränder gesenkt, die lateralen gehoben. Das Männchen unterscheidet sich vom Weibchen dadurch, daß das Abdominalende einen komplizierten, mit Borsten und Haaren bedeckten Apparat trägt, der zum Festhalten des Weibchens bei der Kopulation dient. Das Abdominalende des Weibchens ist glatt und läuft spindelförmig zu.

Fig. 177.



Phlebotomus papatasii, Weibchen.

Der Phlebotomus papatasii schwärmt nur bei Dunkelheit und hält sich tagsüber, wie der Anopheles, in dunklen Ecken auf, besonders an der Decke von Zimmern und Ställen. Im Gegensatz zu den Malariamücken findet die Eiablage nicht in Wassertümpeln, sondern in schattigen Kellerräumen, in der Nähe von Latrinen und Schutthaufen statt *(Brack, Adelmann)*. Nur das Weibchen saugt Blut. Die Stiche der Mücken hinterlassen im allgemeinen keine erkennbaren Spuren. Bei manchen Menschen sollen sie aber große Quaddeln hervorrufen, die oft mehrere Tage bestehen bleiben und unter Umständen zur Bildung eines Bläschens und später eines kleinen Geschwüres führen (Sekundärinfektionen?).

Die Mücken übertragen das Virus der Krankheit nicht unverändert, sondern das letztere muß in ihnen eine exogene Entwicklung durchmachen, ebenso wie es bei den Malariaparasiten im Anopheles geschieht. Denn durch Versuche wurde einwandfrei festgestellt, daß die Mücken frühestens 7 Tage, nachdem sie das Blut der Kranken in sich aufgenommen haben, Gesunde durch ihren Stich infizieren können.

Da Rückfälle bei Menschen, welche die Krankheit im Sommer oder Herbst überstanden haben, im Winter und Frühjahr nicht beobachtet werden, mit Beginn der wärmeren Jahreszeit aber regelmäßig Neuinfektionen auftreten, ist die Annahme begründet, daß das Virus in den Larven der Phlebotomen überwintert. Es wird durch die hereditäre Übertragung in der Mücke offenbar abgeschwächt, denn die ersten Fälle des Pappatacifiebers in jedem Jahre verlaufen im Vergleich zu den späteren Fällen auffallend leicht. Durch die Übertragung von Mensch zu Mensch nimmt die Virulenz dann wieder zu. Ähnliche Erfahrungen hat *M. Otto* ja auch beim Gelbfieber festgestellt.

Auf Tiere läßt sich das Pappatacifieber nicht übertragen.

Immunität. Einmaliges Überstehen der Krankheit schützt, wie bereits erwähnt, meist vor späteren Neuinfektionen. Nach *Adelmann* kommt es

allerdings in 17—21%, nach *Brack* sogar in etwa 33% zu Rückfällen. Die **Immunität** bildet sich erst allmählich aus. *Dörr* und *Russ* vermischten Blutserum von Personen, die Pappatacifieber vor 2 Jahren überstanden hatten, mit dem virulenten Blut Kranker aus den ersten 24 Fieberstunden und fanden, daß dieses Gemisch für Menschen nicht mehr infektiös war. Hier hatten also die Immunstoffe des Blutes der früher erkrankt gewesenen Person das Virus vernichtet. Wurde aber in einem anderen Falle Serum eines Menschen verwendet, der erst vor 7 Tagen Pappatacifieber überstanden hatte, so vermochte dieses die Infektiosität des Krankenblutes nicht aufzuheben, sondern höchstens abzuschwächen, sodaß die mit dem Blutserumgemisch infizierten Menschen erst nach einer auffallend langen Inkubationszeit und in leichter Form erkrankten.

Prophylaxe.

Die **Prophylaxe** des Pappatacifiebers wird vorwiegend in der Vermeidung der Phlebotomenstiche und in der Bekämpfung der übertragenden Mücken zu bestehen haben. Diese ist jedoch noch schwieriger als die Bekämpfung des Anopheles und der Stegomyia, weil die Biologie und die Lebensgewohnheiten des Phlebotomus papatasii noch wenig bekannt sind und gegen die Brutplätze, die anscheinend vorwiegend in feuchten Kellern, Schutt, Gruben und Kanälen zu suchen sind, nur schwer vorgegangen werden kann. Die Kranken sind am ersten Fiebertage nach Möglichkeit so zu isolieren, daß sich an ihnen Mücken nicht infizieren können. Die gewöhnlichen Moskitonetze sind für diese Zwecke jedoch unbrauchbar, weil ihre Maschen von den kleinen Pappatacimücken mit Leichtigkeit durchwandert werden.

Die bisherigen Versuche, durch chemotherapeutische Mittel, vor allem durch Chinin, die Krankheit zu beeinflussen, waren ergebnislos. Sie müssen aber erweitert und fortgesetzt werden. Vorläufig ist die Therapie rein symptomatisch (Pyramidon, Aspirin).

Verwandte Fieberarten.

Mit dem Pappatacifieber sind nach der Art des Virus und der Übertragungsweise allem Anschein nach identisch oder wenigstens nahe verwandt andere Fieberarten, die in tropischen Ländern, vorzugsweise in wasserreichen Gegenden, vorkommen und die verschiedensten, meist von der Örtlichkeit hergeleiteten Namen (Shangaifieber usw.) führen.

Denguefieber.

Auch das sogenannte **Denguefieber** weist in seinem epidemiologischen und klinischen Verhalten mit diesen Infektionen große Ähnlichkeiten auf. Es ist in den warmen Ländern weit verbreitet und kommt in Europa in Südspanien, in der Türkei, in Griechenland und auf den der Balkanhalbinsel vorgelagerten Inseln vor. Bei ihm werden im Beginn regelmäßig diffuse Erytheme der Haut, besonders im Gesicht, beobachtet, in den späteren Stadien ausgesprochen masern-, scharlach- oder urtikariaähnliche Exantheme, die sehr stark jucken und zu kleienförmiger Abschuppung der befallenen Hautstellen führen. Diese Exantheme ermöglichen im Verein mit den fast ausnahmslos beobachteten starken Gelenkschmerzen die klinische Abgrenzung des Denguefiebers vom Pappatacifieber.

Durch *Graham, Ashburn* und *Craig* wurde festgestellt, daß das Denguefieber durch Culex fatigans übertragen wird.

Literatur.

Adelmann, Beitrag zur Kenntnis des Pappatacifiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 23, 1919.

Birt, Experim. investig. of „simple continued fever". Journ. of the Royal Army Medic. Corps, 1908 und 1910. — Phlebotomus fever and Dengue. Transact. of Soc. of trop. med., 1913.

Brack, Pappatacimücken und Pappatacierkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 21, 1917.

Dörr, Das Pappatacifieber (Phlebotomusfieber). Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 8, 1913. — Über ein neues invisibles Virus. Berliner klin. Wochenschrift, 1908.

da Rocha-Lima, Gelbfiebergruppe und verwandte Krankheiten. Handb. d. pathogenen Protozoen von *v. Prowazek*, 1914.

Dörr, *Franz* und *Taussig*, Das Pappatacifieber. Leipzig und Wien 1909.

Dörr und *Russ*, Weitere Untersuchungen über das Pappatacifieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 1909.

Fürst, Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci u. Recurrens). Ergebn. der Hyg., Bakteriol. etc., Bd. 4, 1920.

Graham, Dengue. Journ. of trop. med., 1903.

Ashburn und *Craig*, Etiology of Dengue-fever. Philipp. Journ. of Science, Bd. 2, 1907.

van der Burg, Das Denguefieber. *Menses* Handb. d. Tropenkrankh., 1. Aufl., Bd. 2. 1905.

Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1910.

---

61. VORLESUNG.

Tollwut (Lyssa).

Geschichtliches.

Die Tollwut, auch Lyssa, Hydrophobie, Wasserscheu, Hundswut genannt, ist eine Infektionskrankheit, die sich in erster Linie unter den Tieren verbreitet, gelegentlich aber von diesen aus auch auf den Menschen übertragen werden kann. Die Bezeichnung Lyssa beruht auf der früheren Anschauung, daß ein Würmchen (τὸ λύσσον) unter der Zunge die Krankheit verursache.

Daß das eigenartige Krankheitsbild der Lyssa schon im Altertum bekannt war, geht aus unverkennbaren Hinweisen auf die Wut bei Tieren in den Schriften des *Aristoteles* (4. Jahrhundert v. Chr.) hervor. Auch damals schon galt die Bißverletzung durch ein wutkrankes Tier als das Wichtigste bei der Krankheitsentstehung. *Celsus* (1. Jahrhundert n. Chr.) beschreibt die Wut auch als Menschenkrankheit und empfiehlt zu ihrer Verhütung das Ausglühen der Bißwunde. *Galen* (200 n. Chr.) rät das Ausschneiden der Wunde an. Die zahlreichen Schriften, die wir aus dem Mittelalter über Lyssa überkommen haben, beweisen, daß man sich über das Wesen dieser Krankheit die mannigfaltigsten und eigenartigsten Vorstellungen gemacht hat. Aus der dem jedesmal herrschenden System entsprechenden Anschauungsweise erklärt sich die große Menge der abenteuerlichsten Heilvorschriften, die wir in den verschiedenen alten medizinischen Werken antreffen. Die Entstehung der Wut beim Hunde führte man auf besondere Schädigungen, große Hitze, Durst, Unterdrückung des Geschlechtstriebes usw. zurück; für eine spezifische Infektionskrankheit sah man sie nicht an.

Erst im 19. Jahrhundert hat die experimentelle Forschung unsere Kenntnisse über die Lyssa bereichert und geklärt. Eine experimentelle Übertragung der Tollwut war schon im Jahre 1804 *Zinke* gelungen, der den Speichel eines tollwütigen Hundes in eine Wunde eines gesunden Hundes brachte und diesen danach unter den charakteristischen Erscheinungen der Lyssa erkranken sah. Auch ein Kaninchen und ein Huhn konnten in gleicher Weise infiziert werden. Grundlegend für die Erforschung der Wut sind für alle Zeiten die Studien von *Louis Pasteur* geworden. Er bewies, daß die Krankheit ihren Sitz im Zentralnervensystem hat, und begründete auf dieser Erkenntnis im Jahre 1883 experimentell die spezifische Immunisierungsmöglichkeit von Hunden gegen das noch unbekannte Virus der Hundswut und die Behandlung der von wutkranken Hunden gebissenen Menschen während der Inkubationsperiode. Wenn auch schon 2 Jahre vorher *Galtier* gezeigt hatte, daß der Geifer wutkranker Tiere immunisierende Eigenschaften besitzt, so müssen doch als Grundlage der Tollwutschutzimpfungen, wie wir sie heute anwenden, die kühnen und genialen Experimente *Pasteurs* und seiner Schüler angesehen werden.

Die überall mit unermüdlichem Eifer unternommenen Bemühungen, den spezifischen Erreger der Lyssa festzustellen, haben allseits anerkannte Ergebnisse bisher nicht gehabt, berechtigen aber zu der Hoffnung, daß die Ätiologie der Krankheit bald völlig geklärt werden wird. Wesentliche Fortschritte in der Forschung wurden dadurch erzielt, daß *Negri* im Jahre 1903 eigenartige kleine, intrazelluläre Körperchen beschrieb, die er im Zentralnervensystem wutkranker Tiere und Menschen

mit großer Regelmäßigkeit feststellen konnte. Über die Natur dieser Gebilde und ihre ätiologische Bedeutung gehen die Anschauungen der Autoren noch weit auseinander, aber ihr Nachweis ist doch, wie wir später sehen werden, diagnostisch von großer Bedeutung.

In neuerer Zeit hat *Babes* die Verwendung spezifischen antirabischen Serums neben der üblichen Schutzimpfung für Fälle besonders schwerer Bißverletzungen empfohlen.

Verbreitung der Wut.

Die Tollwut ist heutzutage noch in allen der Kultur erschlossenen Ländern mit Ausnahme von England verbreitet. Sie tritt jedoch meist nur in vereinzelten Fällen auf. Früher kam es mitunter zu einer solchen Häufung der Erkrankungen unter den Hunden und, von ihnen ausgehend, unter den Menschen, daß man von Wutepidemien sprechen konnte. Lyssa-Epizootien bzw. -Epidemien herrschten z. B. im Jahre 1851 in Hamburg, 1852 in Berlin, 1861 in den Rheinlanden, 1863—1871 in Württemberg, 1865—1866 in Sachsen. Jetzt ist, da strenge sanitätspolizeiliche Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Wut getroffen sind, der Ausbruch großer Epizootien so gut wie ausgeschlossen. Auch in Deutschland ist die Lyssa heimisch, wenn auch in geringerem Grade als in anderen europäischen Ländern, namentlich in Rußland, Ungarn, Galizien, Norditalien, Spanien, Belgien und Frankreich, die stark verseucht sind. England ist infolge des Verbotes der Einfuhr von Hunden, nachdem es durch äußerst strenge Maßnahmen die Tollwut erfolgreich bekämpft hatte, seit längeren Jahren frei von Lyssa.

Die Tollwut ist, wie bereits kurz erwähnt, zunächst eine Krankheit der Tiere und wird von diesen auf den Menschen übertragen. Es können wohl sämtliche Säugetiere von ihr befallen werden. Am weitaus häufigsten erkranken Hunde, danach Rinder und Pferde, Schweine, Katzen, Schafe und Ziegen.

Die natürliche Übertragung des Virus geschieht hauptsächlich dadurch, daß der Speichel wutkranker Tiere mit der verletzten Haut anderer Tiere oder auch des Menschen in Berührung kommt. Meist erfolgt die Infektion durch einen Biß. In den europäischen Ländern sind es in erster Linie die Hunde, die für die Weiterverbreitung des Virus in Betracht kommen. Die Hunde werden bekanntlich während der Krankheit besonders bissig und haben außerdem, da sie frei herumlaufen, am häufigsten Gelegenheit, andere Tiere oder den Menschen zu infizieren.

Über die **Ausbreitung der Wut** geben uns die Morbiditätsziffern der Menschen kein richtiges Bild, denn wir sind, wie wir später sehen werden, durch ein wirksames Schutzimpfungsverfahren imstande, den Ausbruch der Krankheit bei der Mehrzahl der von tollen Tieren gebissenen Menschen zu verhüten. Wir müssen also als Maßstab für die Ausbreitung der Lyssa die Wuterkrankungen der Tiere heranziehen. Wenn man z. B. aus den Jahren 1902—1907, über die vollständige statistische Angaben vorliegen, die Tollwutfälle, die unter Tieren vorkamen, einer näheren Betrachtung unterzieht, so ergibt sich über die Verbreitung der Krankheit in Preußen, was aus umstehender Tabelle ersichtlich ist. Die meisten Erkrankungen hatten aufzuweisen die Provinzen Schlesien, Ostpreußen, Posen und Westpreußen. Es kamen also in den Landesgebieten die meisten Tollwutfälle vor, welche die östliche Grenze des Reiches bildeten. Der Grund für diese Tatsache ist darin zu suchen, daß die Krankheit hier aus den stark durchseuchten Nachbarländern (Rußland, Ungarn) immer wieder von neuem nach Deutschland eingeschleppt wurde.

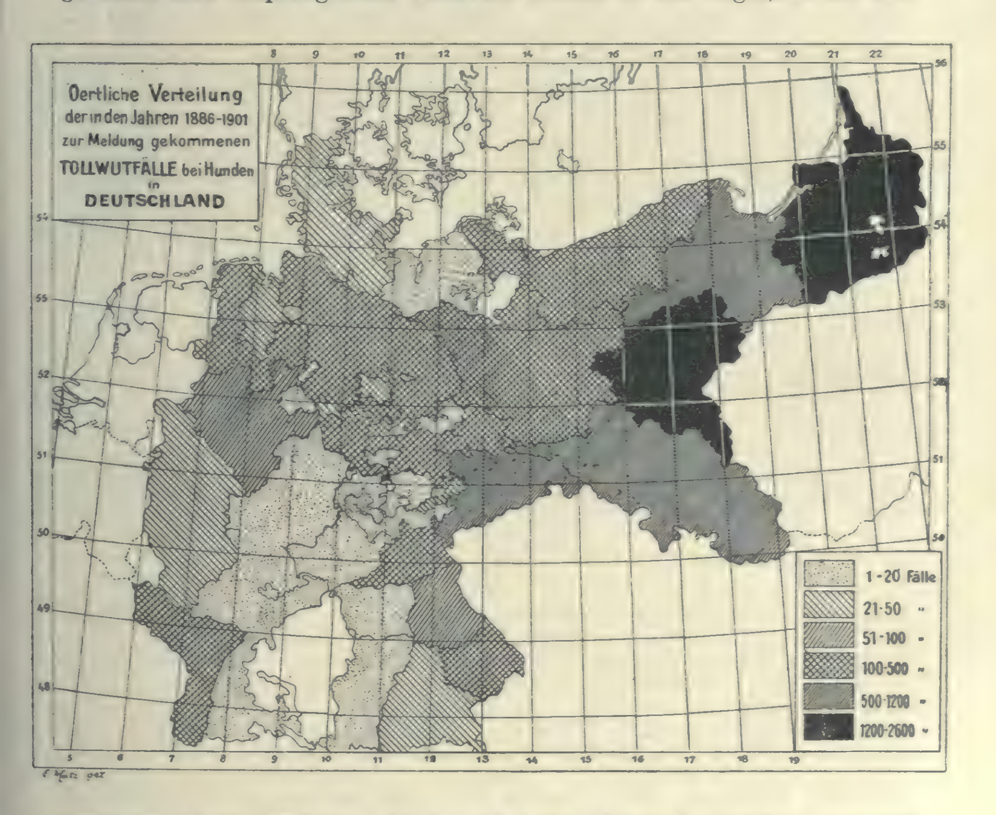
Ungefähr ebenso gestaltete sich, wie aus nachstehender Kartenskizze ersichtlich ist, die örtliche Verbreitung der Tollwutfälle bei Hunden in den Jahren 1886—1901.

Infolge von Tollwut sind erkrankt und gefallen oder getötet:

Im Jahre	Hunde	Katzen	Rinder	Pferde	Schafe	Ziegen	Schweine	Summe
1902 . . .	445	1	75	3	2	1	7	534 Tiere
1903 . . .	680	5	98	5	2	1	4	795 "
1904 . . .	804	5	100	12	12	—	12	945 "
1905 . . .	623	18	83	21	4	—	—	749 "
1906 . . .	546	5	49	6	5	1	2	614 "
1907 . . .	617	1	62	16	7	1	24	728 "
	3715	35	467	63	32	4	49	4365 Tiere

Lyssa der Tiere.

Die **Wut bei Hunden** und ebenso auch bei den anderen, in gleichem Maß empfänglichen Tierarten nimmt in der Regel, sobald sich



erst einmal die äußeren Zeichen der Krankheit bemerkbar gemacht haben, einen tödlichen Verlauf. Sie tritt in zwei verschiedenen Formen auf: als „rasende Wut" (Tollwut) und als sogenannte „stille Wut".

Der Ausbruch der Krankheit erfolgt nicht unmittelbar nach der infizierenden Verletzung, sondern es geht ihm ein Inkubationsstadium voraus, das meist 3—6, seltener 7—10 Wochen währt, in seiner Dauer jedoch auch einerseits bis zu einer Woche herunter- oder andrerseits bis zu 5—7 Monaten hinaufgehen kann. Während dieser Zeit erscheinen die Tiere völlig gesund, sind aber trotzdem vom 8. Tage vor dem Ausbruche der ersten Erscheinungen an fähig, die Krankheit auf andere Tiere oder den Menschen durch Biß oder Lecken etc. zu übertragen.

In dem auf diese Inkubationszeit folgenden ersten Stadium der eigentlichen Krankheit sind die Hunde bald auffallend freundlich, bald mürrisch und träge, ungehorsam und scheu. Sie sind unruhig und wechseln häufig ihre Lagerstätte, wobei ihre Mattigkeit und Schwerfälligkeit auffällt. Sie fressen im allgemeinen wenig, verschlingen aber manchmal schon jetzt unverdauliche Gegenstände, Holz, Stroh, Federn u. dgl. Die alte Bißwunde scheint empfindlich zu sein und wird viel geleckt. Nach 1—3 Tagen geht dieses Stadium in ein zweites, meist 3 bis 5 Tage dauerndes über, das durch die anfallsweise auftretenden Paroxysmen der rasenden Wut besonders charakterisiert ist. In dieser Zeit zeigt sich ein auffallender Drang zum Herumschweifen und zum Beißen. Die Tiere sind ohne Veranlassung zornig und verbeißen sich häufig in irgend welche Gegenstände. Ihre Stimme ist heiser und mehr heulend als bellend, die einzelnen Anschläge sind nicht wie beim gewöhnlichen Bellen getrennt, sondern gehen ineinander über. Eine eigentliche Wasserscheu besteht nicht. Ebensowenig ist die weitverbreitete Ansicht richtig, daß wutkranke Hunde stets geradeaus laufen und den Schwanz eingezogen

Fig. 178.



Schlaffe Extremitätenlähmungen bei experimenteller Lyssa des Kaninchens (nach *J. Koch*).

tragen. Die Angaben über Wasserscheu sind vielmehr auf die während dieses Stadiums häufig auftretenden reflektorischen Schlingkrämpfe zurückzuführen, die Fressen und Saufen unmöglich machen können. Die Neigung, unverdauliche Dinge zu verschlingen, tritt jetzt noch mehr zutage; dabei ist die Schleimhaut des Maules auffallend trocken, und die Tiere magern schnell ab. Als drittes und letztes Stadium der Krankheit folgt das der Lähmungen (Fig. 178), die meist in den Muskelgruppen der hinteren Extremitäten und der Kinnladen beginnen und mitunter von Krampfanfällen unterbrochen sind. Die Bissigkeit ist noch unverändert, doch ist das Tier durch die Lähmung der Kiefermuskulatur unfähig, zu schnappen. Die Heiserkeit nimmt immer mehr zu, und die Tiere gehen meist am 4. bis 6. Tage zugrunde.

Von diesem kurz skizzierten Bilde der rasenden Wut unterscheidet sich das der sogenannten stillen Wut dadurch, daß die Erscheinungen des zweiten Stadiums zurücktreten oder ganz fehlen und die Lähmungen sich früher einstellen.

Außer den typischen Erkrankungen kommen aber bei empfänglichen Tieren auch rudimentäre, atypische Tollwutfälle vor, von denen die Tiere genesen. Bei Kaninchen, die mit Straßenwut (s. S. 1154) intramuskulär infiziert waren, sah *J. Koch* wiederholt, daß das eine Tier, das an Fieber, Abmagerung, Aufregungszuständen, leichten Paresen der Extremitäten und anderen nervösen Symptomen erkrankt war, sich allmählich erholte und in der Folgezeit gesund blieb, während ein anderes, zur gleichen Zeit und mit dem gleichen Material geimpftes Tier an

typischer Lyssa zugrunde ging. Die atypische Wut äußert sich bei Kaninchen und Ratten oft auch im Auftreten einer Paraplegie der Hinterhand mit Blasen- und Mastdarmstörung, die später wieder zurückgeht. Durch den Nachweis der *Negri*schen Körperchen und die Verimpfung des Hirnes derart erkrankter Tiere konnte mehrfach der Beweis erbracht werden, daß es sich wirklich um Lyssa handelte. Auch bei Hunden gibt es bei der experimentellen Infektion analoge atypische Lyssaerkrankungen, wie *Babes*, *Remlinger*, *Dammann* und *Hasenkamp*, *J. Koch* u. a. gezeigt haben. Schon *Pasteur* waren derartige Fälle aufgefallen. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß Heilungen auch bereits ausgebrochener natürlicher Wut bei Hunden vorkommen. Nicht selten erfährt man, daß Hunde, die Menschen tödlich mit Lyssa infiziert hatten und dann nicht getötet, sondern eingesperrt und tierärztlich überwacht wurden, am Leben blieben. Wie oft Heilungen vorkommen, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Mitunter sieht man bei künstlich infizierten Hunden auch, daß die Tiere sich nach dem Auftreten typischer Krankheitserscheinungen wieder erholen und dann später doch an Wut verenden. Man muß daher Versuchshunde lange Zeit beobachten, ehe man sie als geheilt betrachten kann.

Bei Hunden, Katzen, Rindern und Ratten kommt ein lyssaähnliches Krankheitsbild vor, dessen Ätiologie noch nicht geklärt ist. Diese mit Speichelfluß, Muskelzuckungen und Juckreiz am Maul einhergehende, fast immer tödlich endende Infektion wurde von *Aujeszky* im Jahre 1912 beschrieben und als „Pseudowut" bezeichnet. Im Gehirn der an ihr verendeten Tiere wurden aber die noch zu besprechenden *Negri*schen Körperchen nicht gefunden.

Lyssa des Menschen.

Die **Lyssainfektion des Menschen** wird ebenso, wie es bei der Verbreitung der Krankheit unter den Tieren der Fall ist, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Bißverletzungen seitens kranker Tiere übertragen. Über die Häufigkeit, in der solche Verletzungen in Preußen vorkommen, und von welchen Tierarten sie ausgehen, mag die folgende Übersicht *Doeberts* aus den Jahren 1903—1907 Aufschluß geben. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Zahl der von den betreffenden Tieren angegriffenen Menschen an.

Anzahl und Art der verletzenden Tiere							
Jahr	Hunde	Katzen	Rinder	Pferde	Schafe	Schweine	Summe
1903	183 (290)	6 (12)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	194 (307)
1904	211 (319)	5 (18)	6 (23)	1 (1)	—	2 (2)	226 (364)
1905	211 (346)	7 (12)	4 (8)	2 (2)	—	—	224 (368)
1906	202 (357)	7 (12)	2 (2)	2 (2)	—	—	213 (373)
1907	218 (382)	12 (17)	1 (5)	—	—	1 (1)	232 (405)
zusammen .	1025 (1694)	37 (71)	15 (40)	6 (6)	1 (1)	4 (4)	1080 (1817)

Es sind in diesen 5 Jahren also 1817 Verletzungen bei Menschen durch tollwütige Tiere hervorgerufen worden, unter ihnen 1694 (= 92·2%) durch Hunde. Was das Alter der Verletzten betrifft, so findet man eine vorwiegende Beteiligung des jugendlichen Alters, die wohl ihren Grund hauptsächlich darin hat, daß sich die Jugend häufiger und intimer mit Hunden abgibt, als die Erwachsenen, und leichter gebissen wird. Die jüngsten Altersklassen der Kinder, die mehr unter dem Schutze des Hauses stehen, werden weniger oft gebissen. Es folgt dann aber ein rapider Anstieg der Kurve der Gebissenen bei der Altersstufe von 6—10 Jahren und deren Höhepunkt bei 11—15 Jahren. Im Alter bis zu 15 Jahren standen von den 2043 Gebissenen 872 = 42·7%. Vom 30. Lebensjahre ab geht die Kurve mit zunehmendem Alter ständig und regelmäßig abwärts. Das männliche Geschlecht ist in weit höherem Maße beteiligt als das weibliche.

Nicht alle Individuen, die von tollwütigen Tieren gebissen werden, erkranken an Wut. Diese auch für die verschiedenen Tierarten geltende Tatsache ist aber vielleicht weniger einer ungleichen Empfänglichkeit für das Wutgift zuzuschreiben, als vielmehr dem Umstand, daß nicht bei jedem Biß genügende Mengen des Virus in die Wunde gelangen. Wenn Hunde mehrere Personen hintereinander beißen, haften zuletzt an ihren Zähnen wahrscheinlich nur geringe Mengen des infektiösen Geifers; ferner wird beim Biß in bekleidete Körperteile der Infektionsstoff vielfach durch die Kleidungsstücke zurückgehalten. Gesichtswunden und Verletzungen der Hände sind deshalb häufiger die Eintrittspforten der Wuterreger als solche der übrigen, meist bekleideten Körperteile. *Doebert* berechnet aus seinem bereits erwähnten Material, daß im ganzen nur 14·8% der Gebissenen an Wut erkranken. Zu ganz gleichen Morbiditätszahlen kommt *v. Korányi* auf Grund seiner Erfahrungen.

Das Wichtigste bei einer Bißverletzung in prognostischer Hinsicht ist der Sitz und die Ausdehnung der Wunde. Je näher dem Zentralnervensystem und je tiefer und größer der Biß, desto größer ist die Gefahr, desto kürzer die Inkubationszeit bis zum Ausbruch der Krankheit. Die unverletzte äußere Haut vermag das Lyssavirus nicht zu durchdringen, oft genügen ihm aber ganz oberflächliche Hautverletzungen als Eintrittspforte. So können Infektionen dadurch zustande kommen, daß eine nur in geringem Grade durch Kratzen oder Hautabschürfungen verletzte Hand von kranken Tieren im Anfangsstadium der Wut, wo sie noch nicht aggressiv sind, beleckt wird. Auch dann, wenn durch den Biß infolge des Schutzes der Kleidung nur eine Kontusionswunde entstanden ist, kann diese durch den Geifer infiziert werden, der die Kleidungsstücke durchnäßt und nun mit der Wunde in Berührung kommt.

In Gegenden, in denen der Wolf vorkommt, sind die Bißverletzungen durch diese Tiere besonders gefürchtet, weil sie fast stets sehr tief und ausgedehnt sind. Die Bisse durch die stumpfen Zähne der Wiederkäuer sind im Vergleich zu denen der Hunde meist oberflächlicher und deshalb prognostisch günstiger.

Inkubation.

Die Inkubationszeit der Lyssa ist auch beim Menschen sehr verschieden. Durchschnittlich beträgt sie 15—60 Tage. Für die seltenen Fälle, in denen die Krankheit erst viel später nach der Bißverletzung ausbricht — es sind schon Inkubationsstadien bis zu einem Jahre und mehr beobachtet worden —, könnte man annehmen, daß das Wutgift sich irgendwo im Körper, beispielsweise in dem der Bißwunde zunächst gelegenen Gewebe, einkapselt und sich von dort aus erst gelegentlich unter besonderen, bisher unbekannten Bedingungen weiter verbreitet. Als kürzeste Inkubationszeit werden 13—14 Tage angegeben. Die Dauer der Inkubation wird von dem Sitz der Wunde und der Schwere der Verletzung, von der Art der von ihr betroffenen Körpergewebe und der Menge und Virulenz des eingedrungenen Infektionsstoffes beeinflußt. Auch die allgemeine Widerstandskraft des Organismus spielt eine gewisse Rolle.

Krankheitsbild.

Die **Krankheitserscheinungen des wutkranken Menschen,** deren Bild sich allerdings durch die individuellen Eigentümlichkeiten des Patienten sehr verschieden gestaltet, beginnen meist mit einem ein- bis

zweitägigen Prodromalstadium, in dem Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Unruhe, abnorme Sensationen, mitunter Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der alten Bißstelle, Schlingbeschwerden und infolgedessen Abneigung gegen Essen und Trinken zur Beobachtung kommen. Die Schlingbeschwerden steigern sich dann im folgenden, 1—3 Tage dauernden Stadium bis zu schweren reflektorischen Schlundkrämpfen, denen sich allmählich Krämpfe der Atmungsmuskulatur und der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten anschließen. In der anfallsfreien Zeit beherrschen Angstzustände und Delirien das Krankheitsbild. Gewöhnlich besteht starker Speichelfluß. Der Kranke wird von sehr heftigem Durst geplagt, bekommt aber bei jedem Schluckversuch, ja oft schon beim Anblick des ihm dargebotenen Getränkes Krämpfe. Er ist auffallend unruhig, springt oft von seinem Lager auf, tobt, schreit, schlägt um sich, bietet also die Zeichen der rasenden Wut dar. Auch hier folgt zuletzt ein Stadium der Lähmungen; in ihm tritt nach raschem Kräfteverfall, sehr häufig infolge akuter Herzlähmung, der Tod ein.

Außer der soeben beschriebenen rasenden Wut gibt es auch beim Menschen eine **stille oder paralytische Form der Lyssa,** die in ihren Erscheinungen durchaus der stillen Wut der Tiere entspricht. Die paralytische Wut ist aber beim Menschen viel seltener als die konvulsive Form, und auch relativ seltener als beim Tier.

Besondere Gründe, die ihre Entstehung gegenüber der rasenden Wut erklären könnten, gibt es nicht. Für die von manchen Seiten aufgestellte Behauptung, daß der Sitz und die Ausdehnung der Bißverletzungen die klinische Form der Krankheit beeinflusse, haben sich ebensowenig zwingende Beweise erbringen lassen wie für die hier und dort vertretene Ansicht, daß die stille Wut bei Aufnahme besonders großer Mengen des Infektionsstoffes entstehe. Anscheinend erkranken neuropathische Individuen verhältnismäßig häufiger an dieser Form der Lyssa als vorher Gesunde.

Die Erscheinungen der stillen Wut gleichen im Inkubations- und Prodromalstadium völlig denen der rasenden Wut. Es fehlt aber später völlig das Stadium der Erregbarkeit, das der rasenden Wut ein so charakteristisches Gepräge gibt. In der Umgebung der Bißwunde stellt sich ein eigentümliches Erstarren der Empfindung und Beweglichkeit ein, ein Gefühl der Schwere des verletzten Gliedes und ausstrahlende, zentripetal fortschreitende Schmerzen. Auch fibrilläre Zuckungen und leichte, krampfartige Kontraktionen der der Infektionsstelle zunächst gelegenen Muskelgruppen werden beobachtet. Unter Zittern setzt eine schnell zunehmende Bewegungsunfähigkeit und Gefühllosigkeit der befallenen Körperpartien ein, die sich bald zur völligen Lähmung steigert. In gleicher Weise entstehen auch Lähmungen der übrigen Körperteile. Atmungs- und Schlingstörungen treten erst spät auf, zu einer ausgesprochenen Hydrophobie kommt es in der Regel nicht. Der Tod der Kranken erfolgt unter denselben Erscheinungen wie im Endstadium der rasenden Wut, meist aber später, etwa am sechsten Tage nach Ausbruch der Krankheit.

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß nicht bei allen Lyssainfektionen des Menschen eine strenge Scheidung in die beiden typischen Krankheitsformen möglich ist. Es gibt auch Übergangsformen, die in ihrem Verlauf die Erscheinungen bald dieser, bald jener Form mehr oder weniger deutlich erkennen lassen.

Abortivfälle. Die Prognose der menschlichen Tollwut wurde früher allgemein als absolut letal bezeichnet. Aber in neuerer Zeit mehren sich doch die Beschreibungen eigenartiger Krankheitsformen bei Gebissenen, die bei genauerer Betrachtung als **Fälle abortiver Lyssa** anzusprechen sind. Schon die auffallend verschiedene Länge des Inkubationsstadiums bei der Wut und die Erfahrungstatsache, daß nur ein geringer Prozentsatz der von nachweislich tollwütigen Tieren gebissenen Menschen unter den charakteristischen schweren Erscheinungen der Lyssa erkrankt, lassen die Annahme als sehr naheliegend erscheinen, daß der Mensch durch den verletzenden Biß viel öfter infiziert wird, als bisher gedacht wurde. Nach den Untersuchungen *J. Koch*s müssen wir annehmen, daß die Krankheitserreger sich zuweilen sehr lange in latentem Zustande im Zentralnervensystem aufhalten können, bis irgendeine Gelegenheitsursache (Traumen, Fall, Schläge, Mißhandlungen, Überanstrengung und Ermüdung, Kälte, psychische Einflüsse, Alkoholismus) eine starke Vermehrung herbeiführt und dadurch den plötzlichen Ausbruch der Krankheit bedingt. Wenn aber eine Infektion des Menschen häufiger stattfindet, muß man folgerichtig aus dieser Tatsache schließen, daß der Mensch auch häufiger eine latente Lyssaerkrankung durchmacht, deren Symptome allerdings entweder gar nicht erkennbar oder wenig charakteristisch sind, weil sie gewissermaßen nur in abortiver Form in Erscheinung treten. Vor allem ist die Charakterveränderung, ein trauriges, gedrücktes Wesen, bei Kindern eine weinerliche Stimmung ein sehr wichtiges Symptom, das bei einem von einem wutverdächtigen Tier gebissenen Individuum die vollste Aufmerksamkeit des Arztes verdient. Derartige Erscheinungen sind von verschiedenen Beobachtern beschrieben und als Symptome einer sehr leichten Lyssainfektion gedeutet worden.

Ein besonderes Interesse beanspruchen hier aber Krankheitszustände des Nervensystems, die ebenfalls als Ausdruck einer abortiven Wuterkrankung aufgefaßt werden. Es sei hier gleich betont, daß diese Erkrankungen stets im Verlaufe oder kurze Zeit nach Beendigung der mehrwöchigen Schutzimpfung beobachtet worden sind und deshalb vielfach als Folgen der letzteren, also als Impfschädigungen angesehen werden. Sie zeigen klinisch meist das Bild einer schnell einsetzenden Paraplegie der Beine mit Blasen- und Mastdarmstörung, seltener das der aufsteigenden *Landry*schen Paralyse oder noch seltener das peripherischer Nervenentzündungen.

Die Erkrankungen sind sehr selten und kommen in allen Ländern vor, in denen Tollwutschutzimpfungen vorgenommen werden. Nach *Papamarku* treten sie vorzugsweise bei Personen auf, deren Nervensystem stark in Anspruch genommen ist, also besonders bei Gebildeten und Geistesarbeitern. Auch Überanstrengungen und Erkältungen sollen als Gelegenheitsursache eine bedeutsame Rolle spielen. Während des Weltkrieges wurden solche Lähmungen relativ häufig bei Soldaten festgestellt, die aus dem Felde kamen. Aus den Jahren 1888—1911 hat *Simon* 84 Fälle zusammengestellt, die auf im ganzen 211 779 Schutzgeimpfte entfielen. Es ergibt sich somit eine Morbiditätsziffer von 0·48‰. Die Inkubationszeit dieser Erkrankungen ist kürzer als bei der typischen Lyssa: 88% der Lähmungen traten 11—30 Tage nach der Bißverletzung auf, die meisten während der Kur, etwa ein Viertel der Fälle innerhalb der ersten Woche nach deren Beendigung.

Die ersten Symptome der abortiven Krankheit sind gewöhnlich Kreuzschmerzen und Steifigkeitsgefühl in der Lendengegend, häufig auch Parästhesien der unteren, seltener der oberen Extremitäten. Dieses Vorläuferstadium dauert einige wenige Tage, dann setzen die Lähmungen ein. Leichte Fazialisparesen, die

mit vermehrter Speichelsekretion, Abgeschlagenheit, Schmerzhaftigkeit der Impfstellen, Kopfweh und Schlaflosigkeit einhergehen, werden während der Schutzimpfung wohl häufiger beobachtet, als es nach den oben genannten Zahlen *Simons* den Anschein hat. Sie werden nicht immer genügend beachtet, zeigen aber einen bemerkenswerten Reizzustand des Zentralnervensystems an und müssen zur Vorsicht und sorgsamen Beaufsichtigung des Patienten mahnen. Bei weitem am häufigsten sind Erkrankungen des Rückenmarks, speziell des Lendenmarks, von den leichtesten Extremitätenlähmungen bis zu ausgesprochenen Paraplegien der Beine und der schweren Form der aufsteigenden *Landry*schen Spinalparalyse.

Der Verlauf dieser eigenartigen Krankheitszustände ist in etwa zwei Dritteln der Fälle akut, in einem Drittel der Fälle chronisch. Die Prognose ist in allen Fällen unsicher. Von den 84 von *Simon* zusammengestellten Lähmungen wurden 65 (= 77·4%) geheilt oder gebessert, 19 (= 22·6%) Patienten starben. Die Paraplegien und besonders die aufsteigenden Lähmungen geben im allgemeinen eine ungünstigere Prognose als die Fazialislähmungen. Es können jedoch einerseits auch schwerste Erkrankungsformen dieser Art in überraschend schneller Weise in Heilung übergehen und andrerseits anfänglich ganz leicht Erkrankte in kurzer Zeit unter den schwersten Symptomen sterben.

Bei der Obduktion der an solchen Lähmungen Verstorbenen findet sich eine Myelitis hauptsächlich des Lendenmarks mit Zerstörung der weißen Substanz. Bemerkenswert ist, daß *Negri*sche Körperchen in diesen Fällen bisher niemals nachgewiesen worden sind.

Der klinischen Diagnose könnte vielleicht, wenn man von der Verletzung durch ein wutverdächtiges Tier und der Durchführung der Schutzimpfung absieht, die Abgrenzung von der Poliomyelitis anterior acuta Schwierigkeiten bereiten. Das Fehlen atrophischer Lähmungen charakterisiert hier aber unsere Fälle in genügender Weise, ebenso wie sie das Fehlen der auffälligen Reflexerregbarkeit und der Schling- und Atemkrämpfe von der typischen Lyssa unterscheidet.

Über die Pathogenese dieser Erkrankungen des Nervensystems bei den von wütigen Tieren gebissenen und dann schutzgeimpften Menschen sind, wie schon erwähnt, verschiedenartige Hypothesen aufgestellt worden. *J. Koch* hält die überwiegende Mehrzahl der Lähmungen für abortive Lyssafälle. Er sieht sie als Ausdruck einer wenig virulenten, also abgeschwächten und heilbaren allgemeinen Infektion mit Straßenwutvirus (s. S. 1154) an, die auf die weniger widerstandsfähigen Ganglienzellen des Rücken-, besonders des Lendenmarks noch krankmachend zu wirken, nicht aber die des Gehirns anzugreifen vermag. Er wird in dieser Annahme besonders durch die Erfahrung bestärkt, daß bei Hunden, Ratten und Kaninchen bei experimenteller Lyssa Paraplegien vorkommen, die mit den menschlichen Krankheitsfällen durchaus übereinstimmen. *Koch* gelang es auch, durch Verimpfung des Lendenmarks eines Patienten, der 23 Tage nach der Verletzung durch ein wutkrankes Tier und am 12. Tage nach Beginn der Schutzimpfung von einer aufsteigenden Rückenmarkslähmung betroffen wurde und später, nach Besserung der Lähmungserscheinungen, an Sepsis starb, bei Hunden und Katzen konsumptive Wut zu erzeugen, während *Babes* in analogen Fällen negative Resultate erhielt. Die Annahme von *Koch* hat zweifellos sehr viel für sich. Es geht aber wohl nicht an, alle diese Lähmungserscheinungen als atypische Infektionen mit Straßenwutvirus in einem schon mehr oder weniger immunisierten Organismus aufzufassen. Daß auch die Injektion von Virus fixe derartige Krankheitserscheinungen hervorzurufen vermag, wird dadurch sehr wahrscheinlich, daß auch bei Personen, die nicht gebissen waren und sich nur vorsichtshalber der Schutzimpfung unterzogen hatten, schon mehrfach die gleichen Krankheitszustände beobachtet worden sind. Die Methode der Schutzimpfung ist anscheinend nicht von wesentlichem Einfluß auf die Häufigkeit dieser Erkrankungen.

Sehr fraglich erscheint es, ob, wie *Kühne* annimmt, die in dem verimpften Rückenmark enthaltenen Bakterien von Einfluß auf das Virus fixe im Sinne einer Virulenzsteigerung sein können. Für diese Annahme fehlen experimentelle Unterlagen.

Sektionsbefunde.

Die **pathologischen Veränderungen,** die an Wut verendete Menschen oder Tiere bieten, haben im allgemeinen wenig Charakteristisches. Die Körper sind in der Regel stark abgemagert, ihr Blut teerartig eingedickt, aber nicht geronnen. Gehirn und Rückenmark sind

meist hyperämisch und von kleinen Erweichungsherden und miliaren Blutungen durchsetzt. Die inneren Organe zeigen zuweilen parenchymatöse Schwellung. Eine sichere Diagnose auf Tollwut kann aber aus diesen makroskopischen Veränderungen nicht gestellt werden, da sie sich auch bei anderen Krankheiten finden. Bei Hunden wird oft ein Befund erhoben, der für Lyssa immerhin charakteristisch ist: im Magen finden sich allerlei unverdaubare Gegenstände, Holz, Glasscherben, Haare, Steine, Erde, Stroh usw. Dabei ist die Schleimhaut des Magens und oft auch des oberen Dünndarms geschwollen und mit kleinen Blutungen durchsetzt.

Johne und *Dexler* beschrieben eine Leukozyteninfiltration um die Gefäße. *Babes* sieht als für die Wut typische Veränderungen eine mit Schwund der chromatischen Elemente und Vakuolenbildung einhergehende Degeneration der Nervenzellen des Rückenmarkes und die Einwanderung von lymphzellenähnlichen Gebilden sowohl in die Nervenzellen selbst, als auch in deren Umgebung an. In Schnitten sollen regelmäßig kleine Knötchen (sogenannte „Wutknötchen") gefunden werden, die durch Ansammlung embryonaler Zellen um die Nervenzellen entstehen. Auch *Högyes* hält ein frühes Zugrundegehen des Chromatins in den Nervenzellen für charakteristisch, das in den der Verletzung zunächst gelegenen Teilen des Rückenmarkes zuerst bemerkbar sein soll. *Van Gehuchten* und *Nelis* halten einen Schwund der Nervenzellen und eine Wucherung der Kapselendothelien um die peripheren zerebrospinalen und sympathischen Ganglien für diagnostisch verwertbar, die das Bild der kleinzelligen Infiltration darbieten, *Golgi* Vakuolenbildung in den Zellen des Gehirns und des verlängerten Markes sowie eine progressive Atrophie an den Zellfortsätzen und in späteren Stadien der Krankheit eine körnig-fettige Degeneration der Nervenzellen. Wenn die genannten Erscheinungen auch in vielen Fällen von Lyssa gefunden werden und somit die Diagnose erleichtern können, so kommen sie doch zweifellos nicht ausschließlich bei der Tollwut vor, und auch bei dieser nicht mit absoluter Regelmäßigkeit, sondern bilden die Erscheinungen einer allgemeinen Encephalomyelitis parenchymatosa *(Golgi)*. Charakteristischer sind das *van Gehuchten*sche Phänomen und die „Nodules rabiques" von *Babes*. In neuerer Zeit wurde mit Recht die von *Garcia, Ramon y Cajal* und *França* konstatierte Hypertrophie der Neurofibrillen in der Medulla oblongata, im Rückenmark und in den Ganglien des Vagus betont.

Ätiologie.

Der **spezifische Erreger** der Wut ist trotz der eifrigsten Bemühungen, die seit *Pasteurs* Untersuchungen mit allen Methoden der Bakterien- und Protozoenforschung unausgesetzt seiner Auffindung zugewandt wurden, auch heute noch nicht mit Sicherheit bekannt. Es sind wiederholt Bakterien, Sproßpilze und Protozoen beschrieben worden, denen einzelne Forscher ätiologische Bedeutung beimaßen, aber einer strengen Kritik haben alle diese Befunde nicht standhalten können. Nachdem *Remlinger* und *di Vestea* im Jahre 1903 zuerst mit einer durch *Berkefeld*- und *Chamberland*filter gesaugten Markemulsion tollwütiger Tiere positive Impferfolge hatten, ist die Filtrierbarkeit des Wutvirus von verschiedenen Seiten bestätigt worden *(Bertarelli, Volpino, de Blasi, Schüder)*. *Mazzei* hat auch den Preßsaft infizierter Speicheldrüsen filtriert und durch Verimpfung des Filtrates Wut erzeugen können. Das Wutvirus ist also zu den filtrierbaren Infektionserregern zu rechnen.

Negrische Körperchen.

Als ätiologisch bedeutungsvoll müssen die Befunde angesehen werden, die *Negri* im Jahre 1903 in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, besonders im Ammonshorn lyssakranker Menschen und Tiere feststellte. Er sah hier regelmäßig eigenartige, intrazellulär liegende Körperchen (Taf. **95**), die bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen

von Hirnen gesunder oder an anderen Krankheiten gestorbener Menschen und Tiere niemals nachzuweisen waren. Der Durchmesser der **Negrischen Körperchen** ist sehr verschieden, er schwankt zwischen 1 und 27 μ. Ihre Gestalt ist rund, oval oder bei größeren Formen auch elliptisch und birnförmig. Die innere Struktur ist von wabenartiger Beschaffenheit und weist ein oder mehrere vakuolenartige Gebilde auf; den äußeren Abschluß der Körperchen bildet eine deutliche Membran.

Die *Negri*schen Körperchen lassen sich von Geübten schon in Zupfpräparaten frischer Hirne in ungefärbtem Zustande erkennen. Man zerreibt ein kleines Stückchen Gewebe in einem Tropfen stark verdünnter Essigsäure und untersucht das mit einem Deckgläschen bedeckte Präparat mit der Ölimmersion. Sicherere Resultate erhält man, wenn man ein sehr kleines Gewebsstück einige Stunden lang in 1proz. Osmiumsäure fixiert, $^1/_2$ Stunde in Wasser wäscht und einige Stunden lang in Alkohol härtet. In Rasiermesserschnitten, die man dann ohne Einbettung anfertigt, lassen sich die Körperchen dadurch gut erkennen, daß sie sich vom Zellprotoplasma durch ihre dunklere Farbe und ihre Refraktion deutlich abheben. Wesentlich erleichtert wird ihre Auffindung, wenn die Gehirnteile nach der Schnelleinbettungsmethode mit Azeton und Paraffin fixiert und dann Schnittserien angefertigt und nach der von *Mann* oder von *Lentz* angegebenen Methode gefärbt werden.

Bei der *Mann*schen Färbung kommen die etwa 6 μ dicken Schnitte für 1 bis 4 Minuten in folgende Farblösung: 36 *ccm* 1proz. wässerige Methylenblaulösung +35 *ccm* 1proz. wässerige Eosinlösung+100 *ccm* Aq. dest. Nach Abspülen in Wasser und absolutem Alkohol überträgt man sie für 10—20 Sekunden in Alcohol absolutus, dem auf 30 *ccm* 5 Tropfen einer 1proz. Lösung von Natronlauge in absolutem Alkohol zugefügt sind. Hierauf folgt wieder Abspülen in reinem Alkohol, Übertragung in reines Wasser für 1 Minute, dann in leicht mit Essigsäure angesäuertes Wasser für 1—2 Minuten, schnelle Entwässerung und Einbettung in Kanadabalsam.

Das *Lentz*sche Färbeverfahren gibt noch bessere Bilder und ermöglicht nicht nur ein leichtes Auffinden der karmoisinrot auf blauem Grunde erscheinenden Gebilde, sondern auch eine genauere Orientierung über ihre Struktur. *Lentz* bringt die 2—3 μ dicken Schnitte, die auf dem Objektträger angeklebt und vom Paraffin befreit worden sind, vor der Färbung in absoluten Alkohol. Dann wird 1 Minute lang in einer Eosinlösung (Eosin extra B-Höchst 0·5, 60proz. Äthylalkohol 100·0) gefärbt, mit Wasser abgespült, darauf 1 Minute lang in *Löffler*schem Methylenblau gefärbt und wiederum mit Wasser abgespült. Nun folgt 1 Minute lang eine Beizung mit *Lugol*scher Lösung und nach abermaliger Wasserspülung die Differenzierung in Methylalkohol, bis kein Blau mehr sichtbar ist und das Präparat ganz rot aussieht. Darauf wird wiederum mit Wasser gespült und $^1/_2$ Minute lang mit *Löffler*schem Blau nachgefärbt. Dann Abspülen in Wasser, Abtrocknen durch vorsichtiges Aufdrücken auf Fließpapier, Differenzieren in alkalischem Alkohol (Alc. absol. 30·0 + 5 Tropfen einer 1proz. Lösung von Natr. caust. in Alc. absol.), bis das Präparat nur noch schwache Eosinfärbung erkennen läßt. Darauf Differenzierung in saurem Alkohol (Alc. absol. 30·0+1 Tropfen 50proz. Essigsäure), bis die Ganglienzüge noch eben als schwach blau gefärbte Linien zu sehen sind, kurzes Abspülen in Alc. absol., Übertragung in Xylol und Einbettung in Kanadabalsam.

Wenn man auf eine intensivere Färbung der Innenkörperchen verzichten will, kann man die Beizung unterlassen und an die erste Methylenblaufärbung nach Wasserspülung und vorsichtiger Trocknung unmittelbar die Differenzierung im alkalischen Alkohol usw. anschließen. Die *Lentz*sche Methode eignet sich auch zur Färbung von Ausstrichpräparaten, die zunächst 1 Minute lang in Methylalkohol fixiert und dann in absoluten Äthylalkohol übertragen werden.

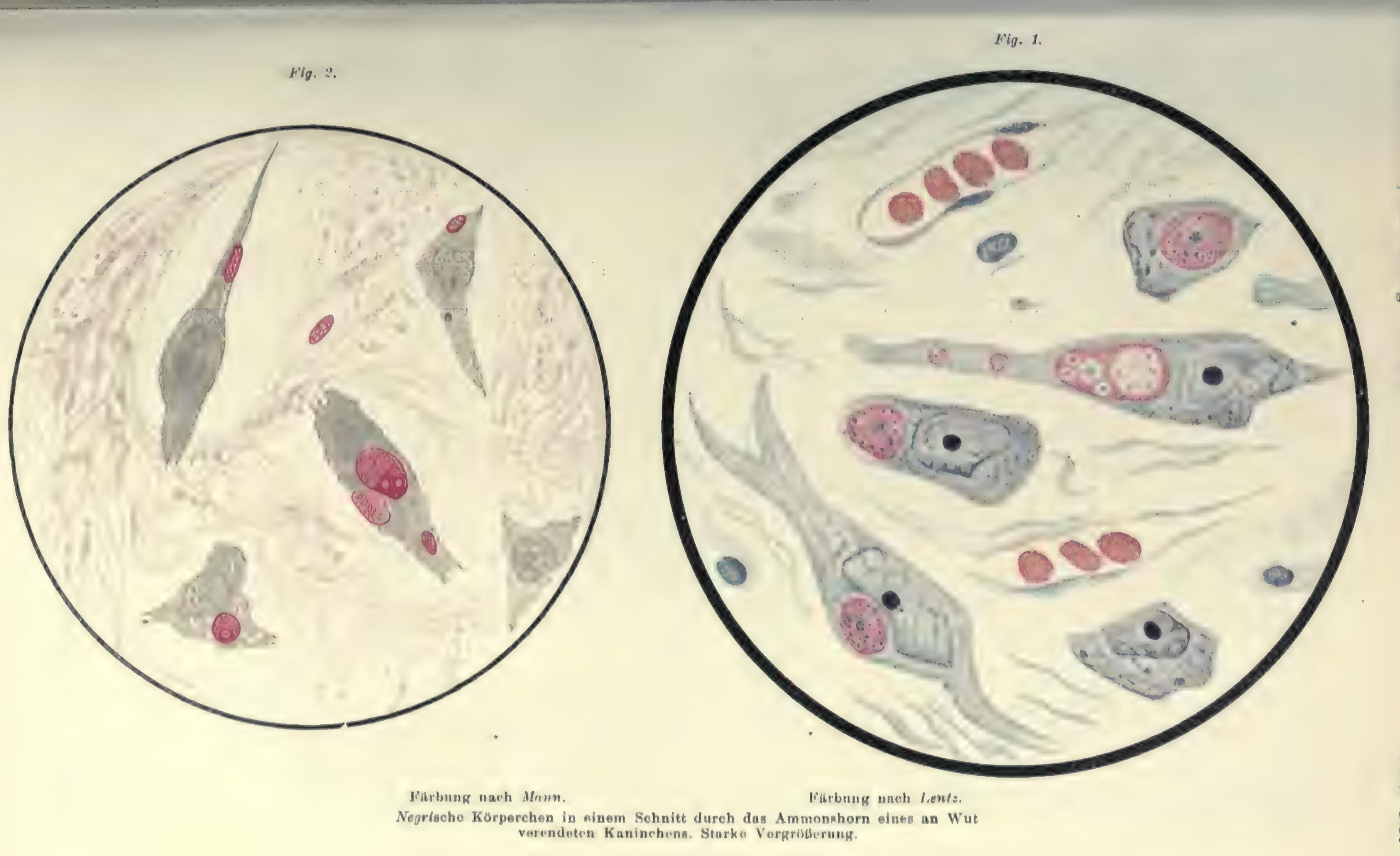
Man erkennt an den Körperchen deutlich eine feine blaugefärbte Membran und im Innern der homogenen rotgefärbten Masse verschiedene Vakuolen, in deren Zentrum mitunter ein dunkelblau gefärbtes ring-, stab- oder punktförmiges Gebilde

sichtbar ist. Die Anordnung der Vakuolen scheint bei den größeren Formen nicht regellos zu sein. Man sieht bei den runden und ovalen Formen meist 1 oder 2 größere Vakuolen von einem Kranz kleinerer umgeben oder bei den elliptischen Formen 3—6 Vakuolen eine Kette bildend. Mitunter kann man die großen elliptischen Formen auch durch einen schräg verlaufenden Spalt in 2 Teile getrennt finden. Blutkörperchen färben sich bei Benutzung dieser Methode hellziegelrot und unterscheiden sich dadurch ohne weiteres von den *Negri*schen Körperchen.

Negri hält diese Gebilde für Protozoen und möchte sie, da zahlreiche Kontrolluntersuchungen an Gehirnen gesunder oder wenigstens nicht wutkranker Menschen und Tiere negativ ausfielen, als die Erreger der Lyssa betrachtet wissen. Seine Befunde sind, sowohl was die Beschreibung der Körperchen und ihre Verteilung im Zentralnervensystem, als auch ihr ausschließliches Vorkommen bei Lyssa anbetrifft, von vielen Seiten bestätigt worden. Die diagnostische Verwertbarkeit dieser Gebilde wurde von *Bertarelli, Volpino, d'Amato, Abba* und *Bormanns, Luzzani, Schiffmann, Pace, Williams* und *Lowden, Bohne* u. a. zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht. *Bohne* fand die Körperchen bei 109 Tieren, deren Tollwut durch das Tierexperiment festgestellt war, 99mal, obwohl er hier nur das Ammonshorn untersuchte. Niemals blieben Kaninchen bei der diagnostischen Impfung am Leben, wenn im Ausgangsmaterial jene Körperchen nachgewiesen waren. Bei Menschen, die an Lyssa verstorben waren, wurden die Gebilde ebenfalls in großer Menge im Ammonshorn gefunden, in geringerer Zahl auch im Kleinhirn, vereinzelt in Rinde, Medulla oblongata, Thalamus opticus und Ala cinerea; sie wurden vermißt im Rückenmark, in der Brücke und im Nucleus caudatus.

Nach diesen Ergebnissen ist die Untersuchung von verdächtigen Hirnen auf *Negri*sche Körperchen für die Diagnose von großem Wert, denn es läßt sich bei Anwendung der genannten Methoden schon in wenigen Stunden bei positivem Befunde ein Urteil fällen, das der Tierversuch frühestens in der dritten Woche liefert. Bei negativem Befunde muß allerdings stets der Ausfall der diagnostischen Verimpfung des Gehirns auf Tiere abgewartet werden.

Daß die *Negri*schen Körperchen Gebilde sind, die für Tollwut spezifisch sind, scheint somit festzustehen. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß sie Protozoen und auch die Erreger der Lyssa sind. Wenn wir sie als Erreger auffassen wollten, so wäre vorläufig die Tatsache unerklärlich, daß wir sie in anderen Teilen des Zentralnervensystems wutkranker Tiere nicht finden, obwohl diese Partien des Gehirns und Rückenmarks auch infektiös sind, und daß sie vor dem Ausbruch der Wut noch nicht nachgewiesen werden können, obwohl auch hier die Verimpfung des verlängerten Markes auf Kaninchen Lyssa hervorruft. Da man auch mit Markemulsionen, die durch bakteriendichte Filter geschickt wurden, bei Kaninchen Wut erzeugen kann, die *Negri*schen Körperchen aber größere Maße aufweisen als die Filterporen, steht fest, daß die Infektiosität eines Wutgehirns nicht nur an das Vorhandensein der *Negri*schen Körperchen gebunden ist, sondern daß kleinere infektionsfähige Formen des Erregers existieren müssen. Auf Grund dieser Tatsachen und auf Grund des verschiedenen Verhaltens der *Negri*schen Körperchen beim Straßenvirus und beim Virus fixe hat man auf verschiedene Entwicklungsformen und Entwicklungszyklen des Wuterregers geschlossen *(O. Heller)*. Die Körperchen



Färbung nach *Mann*. Färbung nach *Lentz*.

*Negri*sche Körperchen in einem Schnitt durch das Ammonshorn eines an Wut verendeten Kaninchens. Starke Vergrößerung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



sind übrigens bisher nachgewiesen worden bei Wuterkrankungen von Hunden, Katzen, Pferden, Rindern, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Hamstern, Füchsen, Gänsen und, wie gesagt, auch beim Menschen.

Lentz hat bei an Virus fixe verendeten Kaninchen zwischen den Zellen des Ammonshorns eigenartige Gebilde gefunden, die gewisse Ähnlichkeit mit den *Negri*schen Körperchen besitzen, mit ihnen jedoch nicht identifiziert werden dürfen.

Diese „Passagewutkörperchen" sind ovale, spindelförmige oder seltener rundliche Gebilde. Ihre Grundsubstanz färbt sich eosinrot, im Innern finden sich meist mehrere klumpige, dunkelblau gefärbte Anhäufungen. Die *Negri*schen Körperchen variieren sehr in ihrer Größe und erreichen bei Kaninchen höchstens die Größe eines roten Blutkörperchens, die *Lentz*schen sind annähernd gleich groß und entsprechen etwa $1^1/_2$—2 roten Blutkörperchen. Den wichtigsten Unterschied sieht *Lentz* in ihrer Lagerung. Die *Negri*schen Körperchen liegen stets im Innern der Ganglienzellen oder deren Fortsätzen, die neuen Gebilde dagegen anscheinend ganz frei im Gewebe zwischen gut erhaltenen Ganglienzellen. Die Passagewutkörperchen lassen sich im ganzen Ammonshorn, in den *Clark*schen Säulen der Medulla oblongata und des Rückenmarkes nachweisen. Da sie sich höchst selten bei Tieren und Menschen, die an Straßenwut verendet sind, dagegen beinahe stets bei der Impfung mit Virus fixe finden, hält *Lentz* den Nachweis der Passagewutkörperchen für ein wichtiges differentialdiagnostisches Mittel zur Abgrenzung der Passagewut von der Straßenwut.

Die Passagewutkörperchen wie auch die *Negri*schen Körperchen verdanken jedenfalls ihre Entstehung einem Degenerationsvorgange in der Ganglienzelle, der vermutlich unter einem spezifischen Einfluß des Wutvirus steht.

Sonstige Befunde.

J. Koch und *Rißling* beschrieben kokkenartige Gebilde verschiedener Größe, die sie in der grauen Substanz des Ammonshorns und der Großhirnrinde, in den Ganglienzellen des Gehirns und des Rückenmarks sowie in den Gefäßen lyssakranker Tiere und auch in den Leichen an Lyssa verstorbener Menschen fanden. Sie halten diese Gebilde, die besonders gut nach einem von *v. Krogh* angegebenen Verfahren (Färbung mit polychromem Methylenblau, danach Beizung in 2proz. Chromsäure und Differenzierung in 5proz. Gerbsäure) darzustellen waren, nach ihrem ganzen morphologischen und tinktoriellen Verhalten im Ausstrich- und im Schnittpräparat, der feineren Struktur der größten Formen, ihrem Eindringen in die Ganglienzellen und der differenten Färbung innerhalb der letzteren für parasitäre Gebilde, die wahrscheinlich mit den Innenformationen der *Negri*schen Körperchen identisch, aber von den staubförmigen Granulationen von *Babes* (Färbung mit *Ziehl*scher Lösung nach Beizung) verschieden sind.

Pröscher hält auf Grund seiner Untersuchungen die Annahme, daß das Lyssavirus filtrierbar sei, nicht für bewiesen und konnte nach der Antiforminmethode die Existenz eines mikroskopisch sichtbaren Mikroorganismus im Gehirn tollwutkranker Tiere und Menschen feststellen. Bei Färbung mit Methylenazurkarbonat (*Unna-Giemsa*) fand er in den verschiedensten Passagewutstämmen äußerst kleine, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Kokken (Durchmesser etwa 0·2 μ) in Form von Diplokokken oder Gruppen, blaßblau, teilweise metachromatisch, violettblau gefärbt; ferner etwas größere Kokken (etwa 0·3 μ Durchmesser) von gonokokkenähnlicher Gestalt und tiefblauer Farbe, kurze, ovale Bazillen von etwa 0·3—0·5 μ Länge und 0·2 μ Dicke, schlanke, gerade oder leicht gebogene, oft an ihren Enden zugespitzte Bazillen von 1·5 μ Länge und 0·1 μ Dicke, vereinzelte Spirochäten von blaßblauer Farbe, etwa 5—7 μ lang, mit flachen Windungen, und schließlich kommaförmig oder flach S-förmig gebogene Gebilde mit einer knopfförmigen Anschwellung an einem Ende oder in der Mitte. Er rechnet alle diese Formen einem einzigen,

besonders pleomorphen Mikroorganismus zu und glaubt, daß die am reichlichsten nachweisbaren Kokken einem Ruhestadium der Spirochäten entsprechen, die als eigentliche Erreger der Lyssa bei disponierten Individuen von der Bißstelle aus in die Nervenbahnen einwandern.

Kultur des Erregers.

Noguchi hat berichtet, daß ihm die **Kultur des Wuterregers** gelungen sei. Er brachte aseptisch gewonnene kleine, unzerriebene Stückchen der Gehirn- und Rückenmarksubstanz von Kaninchen, die mit Straßenvirus oder Passagevirus infiziert und vor dem natürlichen Ende getötet waren, in Aszitesflüssigkeit, der ein Stückchen frischer, steriler Kaninchenniere zugefügt war.

In einem Teile der Kulturröhrchen, die nach Bebrütung bei 37° C makroskopisch keine Veränderungen zeigten, konnte er bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche granuläre Chromatinkörperchen von verschiedener Größe nachweisen. Einige waren kaum sichtbar, andere maßen ungefähr 0·2—0·3 μ. Auch Gruppen von kleinsten pleomorphen chromatoiden Körperchen, die etwa 0·2—0·4 μ in der Breite und 0·4—0·5 μ in der Länge maßen, wurden bemerkt. Diese färbten sich nach *Giemsa* rot oder etwas bläulich. Sie konnten in dem gleichen Medium, niemals aber in einem anderen Nährboden, in vielen Generationen fortgezüchtet werden. Mehrfach wurde die Entwicklung einkerniger, runder oder ovaler, mit einer Membran versehener Körperchen in Kulturen beobachtet, die ursprünglich nur granuläre oder pleomorphe Körperchen enthalten hatten. Diese Körperchen waren zahlreich und von wechselnder Größe (1—12 μ) und fanden sich einzeln oder in Gruppen von 2, 3, 4 oder mehr Zellen. Die Kerne färbten sich in *Giemsa*-Lösung dunkelblau oder violett, das Zytoplasma azur und die Membran rötlich. Es fanden sich darunter Individuen, die mit den *Negri*schen Körperchen absolut identisch waren. Andrerseits fanden sich in den Kulturen auch aus kleinsten Chromatingranulis bestehende Körperchen, die offenbar den Formen entsprachen. die *Negri* als Sporulationsstadien seiner Körperchen angesprochen hat. Wenn Kulturen, die granuläre oder granuläre und einkernige Körperchen enthielten, auf Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde übertragen wurden, entstand eine typische Wut, die sich auch durch die Weiterverimpfung des Gehirns dieser Tiere als charakteristisch erwies.

Bis eine Bestätigung dieser sehr bemerkenswerten Untersuchungsergebnisse vorliegt, kann die Frage nach der Natur und Züchtbarkeit des Lyssaerregers nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Tierversuche.

Zur näheren Erforschung der Natur des Lyssavirus und seiner Verbreitung im infizierten Organismus haben die **Tierversuche** ausgezeichnete Dienste geleistet. Seit *Galtier*s Studien sind hierzu in erster Linie die für die experimentelle Wut hochempfänglichen Kaninchen herangezogen worden. *Pasteur* wies nach, das der Infektionsstoff eine besondere Affinität zum Zentralnervensystem hat und in ihm fast überall, besonders aber im verlängerten Mark während der Erkrankung in starker Konzentration anzutreffen ist. Da wir in dem steril herauspräparierten Mark an Tollwut verendeter Tiere nicht mit dem Vorhandensein anderer Mikroorganismen zu rechnen brauchen, sondern das Wutgift gewissermaßen in Reinkultur vor uns haben, kann man sich über dessen Verhalten im Tierversuch und über seine biologischen Eigenschaften dadurch unterrichten, daß man Emulsionen solchen Markes auf Tiere verimpft.

Auf Kaninchen läßt sich die Wut so in verschiedenster Weise übertragen. Eine zuverlässige Infektionsmethode ist die subdurale Impfung, die schon *Pasteur* anwandte. Man trepaniert nach Spaltung der Haut und Entfernung des Periosts mit einem Handtrepan ein kleines Knochenstück von etwa 6 *mm* Durchmesser in der Höhe des hinteren Augenwinkels neben der Mittellinie aus dem Schädeldach des

Tieres heraus und injiziert unter die freiliegende Dura mit einer gebogenen Kanüle wenige Tropfen einer Markemulsion. Nach Entfernung der Kanüle wird die Hautwunde vernäht und mit Kollodium verklebt. Ebenso gute Resultate gibt die intrazerebrale Methode, bei der nach Anbohrung des Schädeldaches durch einen Drillbohrer eine starke Kanüle durch die Lamina interna direkt in das Gehirn eingestoßen und durch sie etwa 0·2 *ccm* Markemulsion injiziert wird. Die Tiere vertragen diese Behandlung, wenn sie sachgemäß ausgeführt wird, gut. Eine Meningitis tritt, wenn das Mark frisch war und unter aseptischen Kautelen gearbeitet wurde, nie ein. Die Kaninchen erkranken infolge dieser Impfung nach Ablauf des Inkubationsstadiums mit absoluter Sicherheit an Wut. Auch die intramuskuläre Injektion wirkt zuverlässig, wenn genügende Mengen der Gehirnemulsion, nach *Marx* 3—5 *ccm*, zu beiden Seiten der Wirbelsäule in die Rückenmuskulatur eingespritzt werden.

Von verschiedenen Seiten ist auch die intraokuläre Impfung empfohlen worden, bei der nach Ablassen des Kammerwassers geringe Mengen der Markemulsion in die vordere Augenkammer des Kaninchens verbracht werden. Diese Methode steht den bisher erwähnten Verfahren an Sicherheit zweifellos nach. Auch die intravertebrale und subkutane Methode erscheint weniger zuverlässig. Durch intravenöse Injektion von Wutvirus gelingt es nur ausnahmsweise, die Krankheit hervorzurufen.

Die Frage, ob das Wutgift auch von den unverletzten Schleimhäuten aus wirkt, ist lange Zeit Gegenstand von Kontroversen gewesen. Namentlich von *Galtier* wurde behauptet, daß von den Schleimhäuten des Mundes und der Luftwege eine Aufnahme der Erreger in den Organismus stattfinden könne. *Högyes* erhielt positive Resultate bei Einspritzung in die Nasengänge. Nachprüfungen haben die Richtigkeit dieser Behauptung nicht erweisen können. Es ist bisher nicht bewiesen, daß intakte Schleimhäute für das Wutgift permeabel sind, und es liegt die Annahme nahe, daß dort, wo eine Invasion des Wutvirus durch normale Schleimhäute behauptet wurde, Rhagaden oder kleine Verletzungen vorlagen, die dem Wutgift den Eintritt in das Gewebe und eine Verbreitung auf dem gewöhnlichen Wege ermöglichten. Daß die Schleimhäute des Digestionstraktus als Invasionspforten nicht in Betracht kommen, ist durch größere Reihen von Fütterungsversuchen von *Nocard* u. a. erwiesen.

Außer den Kaninchen sind, wie die Untersuchungen von *Fermi*, *Schindler* u. a. bewiesen haben, auch Muriden für experimentelle Lyssaimpfungen brauchbar. 564 Mäuse und Ratten, die *Fermi* subkutan mit dem Virus impfte, gingen sämtlich an Tollwut ein. *Schindler* zeigte jedoch, daß die Virulenz der einzelnen Passagewutstämme für Muriden sehr verschieden ist. Straßenwutvirus dagegen tötete bei subkutaner Einverleibung Ratten und Mäuse in 77·7% der Fälle. Auch die intramuskuläre Impfung ergab ähnliche Resultate. Die Krankheit verläuft bei diesen Tieren stets unter dem Bilde der stillen Wut. Für den praktischen Gebrauch bei der Wutdiagnose aus Tierhirnen eignet sich die Maus nicht, weil die Beobachtung der Krankheitssymptome wegen der oft nur sehr kurzen Krankheitsdauer schwierig ist. Bunte Ratten dagegen können neben dem Kaninchen nach *Heymanns* Erfahrungen mit Vorteil für diese Zwecke verwendet werden. Erwähnenswert ist ferner, daß *Fermi* durch Verfütterung von Wutmaterial bei Mäusen eine deutlich ausgesprochene Immunität erzeugen konnte. Mäuse

zeigten sich zu 100% gegen die spätere subkutane Infektion mit Straßenvirus immun, wenn sie 30 Tage lang, zu 90%, wenn sie 20 bis 25 Tage, und zu 30%, wenn sie 10 Tage in dieser Weise vorbehandelt wurden.

Daß das Lyssavirus im Körper des an Wut erkrankten oder verstorbenen Menschen oder Tieres im Zentralnervensystem in konzentrierter Form angetroffen wird, wurde bereits erwähnt. Weniger regelmäßig wird es in den Speicheldrüsen und deren Sekret gefunden. Auch peripherische Nerven erweisen sich häufig, aber keineswegs immer als virushaltig. Der Sitz der Bißwunde ist hierfür von großer Bedeutung. Von anderen Körpergeweben und Ex- oder Sekreten, in denen gelegentlich das Lyssavirus vorkommen kann, werden Nebennieren, Tränendrüsen, Pankreas, Brustdrüse, Glaskörper, Milch, Lymphe und Blut genannt. Einige Autoren wollen auch in den Föten wutkranker Tiere das spezifische Virus nachgewiesen haben.

Infektionswege.

Über die **Infektionswege des Lyssavirus** gehen die Ansichten der Autoren teilweise noch auseinander. *Pasteur* und seine Schüler glaubten anfangs an die Fortleitung durch die Blutbahn. Später aber wurde auf Grund der experimentellen Forschungen fast allgemein angenommen, daß das Virus sich von der Eintrittspforte aus zum Zentralnervensystem in erster Linie in den Nervenbahnen fortpflanze. Diese Ansicht ist auch heute noch die vorherrschende. Wenn man Schnittflächen größerer Nerven, z. B. des Nervus ischiadicus, mit infektiöser Markaufschwemmung bestreicht, tritt bei den so behandelten Tieren mit Sicherheit Lyssa ein. Tötet man die Versuchstiere kurz vor Ausbruch oder bei Beginn der Krankheitssymptome, so erweist sich das Lendenmark schon als infektiös, während höher gelegene Abschnitte des Rückenmarks und das Gehirn noch frei von Wutgift sind. Wird ein zentral gelegenes Stück des infizierten Nerven reseziert, so wird der Ausbruch der Erkrankung hinausgeschoben oder aber die Allgemeininfektion ganz verhindert. Auch in die Speicheldrüsen soll das Wutgift auf dem Wege der Nervenbahnen gelangen, und zwar durch die Chorda tympani. Unterbindung oder Resektion der letzteren verhütet, daß die Speicheldrüse der zugehörigen Seite infektiös wird, nicht jedoch die Unterbindung der zuführenden Gefäße *(Lentz)*. Besonders die große Verschiedenheit der Inkubationsdauer wird als Stütze für die Annahme der Propagierung des Wutgiftes auf dem Wege der Nervenbahnen angeführt. Der kürzere oder längere Weg, den das Virus in den letzteren zurückzulegen hat, soll für die Dauer der Inkubationszeit bestimmend sein.

Andere Autoren, z. B. *Schüder*, sprechen neben der Nervenleitung der Fortleitung des Virus durch das Blut resp. die Lymphe eine mehr oder minder große Bedeutung zu. Namentlich *J. Koch* vertritt die Ansicht, daß die primäre Infektion der Prädilektionsorte des Zentralnervensystems, des Lenden- und Halsmarkes, durch die Lymph- und Blutbahn erfolge. Sind Lymphbahnen durch den Biß eröffnet, so kann der Erreger der Wut in diese aufgenommen und mit der Lymphe in die allgemeine Zirkulation übergeführt werden. Auch eine direkte Infektion des Gehirnes durch das Blut erscheint möglich, namentlich bei Kopfverletzungen. Ebenso kann durch die zum Gehirn und Rücken-

mark führenden Lymphbahnen eine direkte Infektion ohne den Umweg über die allgemeine Zirkulation stattfinden. Daß sich an dieser Fortleitung auf direktem Wege auch die die Nerven umgebenden Lymphbahnen beteiligen, ist nicht zu bezweifeln. Für sehr unwahrscheinlich hält es *J. Koch* aber, daß sich der Erreger in dem Achsenzylinder der Nerven selbst verbreitet.

An der Weiterverbreitung des Virus im Zentralnervensystem nach erfolgter Invasion sind die Blut- und Lymphbahnen wesentlich beteiligt.

Für eine sekundäre Weiterverbreitung auf dem Blutwege sprechen vor allem die histologischen Befunde, die zahlreichen Thrombosen der Gefäße, die das Gefäßlumen oft umgebenden Nekrosen und die perivaskulären Infiltrationen, vor allem aber auch der Umstand, daß entferntere Partien des Zentralnervensystems, z. B. Hals- und Lendenmark, bei subduraler Infektion zuerst virulent werden können. Daß eine sekundäre Infektion des Blutes vom Gehirn aus erfolgen kann und verhältnismäßig häufig stattfindet, geht ferner daraus hervor, daß mit dem Blute an Lyssa verendeter Hunde Versuchstiere mehrfach infiziert werden konnten. Auch der wiederholt erbrachte Nachweis des Virus in den inneren Organen der infizierten Tiere läßt sich mit dieser Annahme am einfachsten erklären.

Es wird wesentlich darauf ankommen, ob das in die Lymphbahnen aufgenommene Wutvirus bald zu den Lymphwegen des Zentralnervensystems vordringen kann. Ist dies nicht möglich, wie z. B. bei der subkutanen Einspritzung infektiöser Marksubstanz an peripheren Körperteilen, so wird das Virus größtenteils oder völlig im Organismus vernichtet werden, ehe es seine krankmachenden Eigenschaften entfalten kann. Jedenfalls muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß das Lyssavirus unter Umständen in kurzer Zeit Gehirn und Rückenmark erreicht. Es ist nicht notwendig, daß dadurch sogleich Krankheitserscheinungen ausgelöst werden. *Paltauf* ließ von 4 Personen, die vor 22—27 Tagen von wutkranken Tieren gebissen, dann aber während der Schutzimpfungsperiode an interkurrenten Krankheiten gestorben waren, Teile der Medulla oblongata auf Kaninchen verimpfen. Die Tiere erkrankten und starben, allerdings erst nach langer Zeit, an typischer paralytischer Wut. Eine Weiterimpfung gelang nur einmal, was ebenso wie die lange Inkubationszeit für eine sehr geringe Virulenz des Virus spricht. Bei drei weiteren Fällen, die erst längere Zeit nach Beendigung der Schutzimpfung infolge anderer Krankheiten tödlich verliefen, mißlang der Tierversuch. Daraus ist zu schließen, daß das Lyssavirus als ein wenig pathogener Parasit im Zentralnervensystem längere Zeit in latentem Zustande vegetieren kann, bis durch Ursachen, über die wir noch nichts Genaueres wissen, plötzlich eine starke Vermehrung eintritt. Durch die Immunisierung, die durch die Schutzimpfung bewirkt wird, wird das Virus allmählich in seiner Virulenz abgeschwächt und schließlich in der Regel ganz abgetötet.

Resistenz des Virus.

Die **Resistenz** des in Gehirn und Mark enthaltenen Lyssavirus gegen äußere Schädigungen aller Art ist ziemlich groß. 1proz. Karbollösung macht in 24 Stunden eine Markemulsion nicht unwirksam, sondern setzt nur ihre Virulenz etwas herab (verlängerte Inkubationsdauer). 3proz. Karbollösung und 70proz. Alkohol vernichten das Virus innerhalb 24 Stunden, Formaldehyddämpfe, Chlordämpfe, Sublimatlösungen und Kaliumpermanganat schon in kürzerer Zeit. In Glyzerin, das bekanntlich die meisten vegetativen Bakterienformen in einigen Tagen abtötet,

konserviert sich das Wutgift mehrere Wochen. Nach *Pröschers* Untersuchungen ist es auch gegen Antiformin sehr resistent. Mit einer infektiösen Markemulsion, auf die eine 15proz. Antiforminlösung 10 Minuten eingewirkt hatte, ließen sich noch positive Impfergebnisse bei Kaninchen erzielen. Jod, Lysoform, Wasserstoffsuperoxyd töten selbst nach mehrstündiger Einwirkung das Virus nicht ab. Ebensowenig hat Arsenophenylglyzin einen abtötenden Einfluß in vitro *(Friedberger* u. *Sachs).* Durch höhere Temperaturen wird die Infektiosität des Wutgiftes sehr schnell vernichtet: bei 50° C in etwa einer Stunde, bei 60° in wenigen Minuten. Kälte dagegen ist ein gutes Konservierungsmittel. Die Temperatur der flüssigen Luft (—190°) und des flüssigen Wasserstoffs (—252°) verändert die Eigenschaften des Lyssavirus auch nach Monaten nicht. Markemulsionen, die bei —5° aufbewahrt werden, erweisen sich noch nach einem Jahr als virulent. Gegen allmähliche Austrocknung ist die Resistenz nur verhältnismäßig gering. Nach 24 Stunden ist das völlig getrocknete Mark nicht mehr infektiös. Fäulnisprozesse wirken eigentümlicherweise nur langsam schädigend ein, es gelingt der Nachweis des Lyssavirus in der Medulla oblongata durch das Tierexperiment häufig noch bei Kadavern, die schon mehrere Wochen vergraben und stark in Verwesung übergegangen waren. *Wauschkuhn* konnte unter *R. Pfeiffers* Leitung feststellen, daß direktes Sonnenlicht und Bogenlicht nur geringe Wirkung auf den Lyssaerreger entfalten, da sie ihn selbst nach zweistündiger Einwirkung nicht abzutöten vermochten.

Infektiosität.

Die **Infektiosität des Lyssavirus** wird aus seinen Wirkungen bei Verimpfung auf Kaninchen bestimmt. Wenn man Kaninchen gleich starke Emulsionen von Rückenmark verschiedener an Wut verendeter Tiere subdural injiziert, tritt der Tod der Tiere in verschiedener Zeit ein. Die Virulenz ist also nicht immer gleich. Die Inkubationszeit schwankt in der Regel zwischen einer Woche und einem Vierteljahr *(Marx),* doch sind auch Fälle von viel längerer Inkubation beschrieben worden.

Für die einzelnen Tierarten läßt sich die Virulenz des Wutgiftes in verschiedener Weise künstlich abschwächen und auch erhöhen. Die Kenntnis der Abschwächungsmethoden ist praktisch wichtig, weil sie, wie wir sehen werden, bei der Bereitung des Impfstoffes für die Tollwutschutzimpfung eine wichtige Rolle spielen. Es sei aber schon hier betont, daß die Wirkung der am meisten gebräuchlichen Abschwächungsverfahren wohl mehr auf einer Verminderung der lebenden Erreger beruht, als auf einer Abnahme der Virulenz. Die Steigerung der Infektiosität für Kaninchen wird durch fortgesetzte Passagen durch diese Tierart erreicht. Die Gründe dieser meist durch Virulenzzunahme erklärten Änderung der Eigenschaften sind bisher unbekannt; mit ihrer Deutung beschäftigen sich verschiedene Hypothesen *(Marx, Babes, Kraus, Schüder, O. Heller).* Wenn man Rückenmark eines nach spontaner Wutinfektion eingegangenen Hundes — *Pasteur* hat für dieses Virus die Bezeichnung „Straßenvirus" eingeführt — einem Kaninchen nach Eröffnung der Schädeldecke unter die Hirnhaut bringt, erkrankt das Tier etwa 2—3 Wochen später an Wut. Wird nun mit dem Mark dieses Tieres in gleicher Weise ein zweites, von dem zweiten ein drittes usw. geimpft, so nimmt die Inkubationszeit immer mehr ab, bis sie schließ-

lich 7 Tage beträgt und dann konstant bleibt. Auch der Krankheitsverlauf wird mit der Verkürzung der Inkubationszeit ein rascherer, als bei den nach natürlicher Infektion erkrankten Tieren. Man nennt ein solches Virus, das durch längere Kaninchenpassagen eine konstante Pathogenität für Kaninchen angenommen hat, „Virus fixe".

Wenn man Virus fixe in Luft mit starkem Sättigungsdefizit bei konstanter Temperatur trocknet, kann nach der Dauer dieser Trocknung in leichter und absolut zuverlässiger Weise ein Mark gewonnen werden, dessen Verimpfung auf Kaninchen erst nach einer mit der Austrocknungsdauer immer mehr zunehmenden Inkubation zur Erkrankung führt, bis schließlich die Infektiosität völlig erlischt. Die Abschwächung erfolgt hier dadurch, daß durch den Trocknungsprozeß in quantitativer Beziehung eine Verminderung des Virus erreicht wird. *Högyes* konnte nämlich zeigen, daß auch Emulsionen von virulentem Mark, wenn sie stark verdünnt werden, Tiere je nach dem Verdünnungsgrad in verschieden langen Zeiträumen töten und bei ganz starker Verdünnung sich auch als völlig avirulent, aber doch immunisatorisch wirksam erweisen. Mark, das 1 oder 2 Tage getrocknet wurde, ist für Kaninchen bei subduraler Einverleibung noch ebenso virulent wie frisches. 5 Tage währende Trocknung verlängert die sonst dem Virus fixe zukommende Inkubationszeit (7 Tage) schon um 8—12 Tage. Bei 6- bis 7tägigem Mark wird der Erfolg des Tierexperiments schon unsicher, und 8 Tage getrocknetes Mark ist in den meisten Fällen wirkungslos. Jedoch ist das Mark eines Tieres, das nach Infektion mit mehrere Tage lang getrocknetem Mark und infolgedessen nach verlängerter Inkubation an Wut verendet, genau so infektiös wie nicht getrocknetes Mark. Die Inkubationsdauer kehrt nach einer Passage zur Norm zurück.

Eine Abschwächung des Lyssavirus läßt sich auch dadurch erreichen, daß man an Affen oder Hühnern Passagen vornimmt. Auffallenderweise bewirken auch längerdauernde experimentelle Übertragungen von Hund zu Hund eine Abschwächung des Giftes für Hunde und andere Tierarten, eine Tatsache, die zur Aufstellung besonderer Hypothesen über die Verschiedenheit von Straßenvirus und Virus fixe geführt hat.

Lyssadiagnose.

Die **Erkennung der Lyssa** beim Menschen ist in den Anfangsstadien der Krankheit sehr schwer, wenn nicht die Anamnese auf eine Tollwutinfektion hinweist, was ja in der Regel der Fall sein wird. In den späteren Krankheitsstadien sind die Erscheinungen der rasenden Wut meist unverkennbar. Die frühzeitige Feststellung, ob bei einem verdächtigen Tier tatsächlich eine Lyssainfektion vorliegt, ist, wie später noch zu besprechen sein wird, insofern von größter praktischer Bedeutung, als sie die Veranlassung bietet, alle Personen, die von dem Tiere gebissen wurden oder sonst mit ihm in nähere Berührung kamen, ungesäumt der Schutzimpfung zu unterziehen.

Wenn wir uns zunächst die Frage vorlegen, welche Bedeutung in dieser Hinsicht der Nachweis *Negri*scher Körperchen hat, so ist durch die Untersuchung eines umfangreichen Tiermaterials in den verschiedensten Ländern nachgewiesen worden, daß diese Gebilde bei 90 bis 95% aller wutkranken Tiere gefunden werden. Der sichere Nachweis dieser Gebilde wird also zur Stellung der Diagnose durchaus berechtigen.

Es hat sich bei vergleichenden Untersuchungen herausgestellt, daß in allen den Fällen, wo die Verimpfung des Gehirns der tollwutverdächtigen Tiere auf Kaninchen ein positives Resultat ergab, die *Negri*schen Körperchen fast niemals vermißt werden. Immerhin gibt es aber Fälle, wo die mikroskopische Untersuchung des Gehirns die Diagnose nicht ermöglicht.

In allen diesen Fällen, möglichst aber bei der Untersuchung eines jeden verdächtigen Tier- oder Menschenhirns, ist zur Sicherung der Diagnose die Tierimpfung heranzuziehen, die früher, ehe die *Negri*schen Körperchen bekannt waren, stets angewandt wurde und sehr zuverlässige Resultate ergibt.

Man verimpft eine Emulsion des verlängerten Markes auf mehrere Kaninchen oder Ratten. Für Kaninchen empfiehlt sich, wenn das zur Untersuchung eingesandte Hirn frisch ist, die subdurale Injektion. Ist dagegen das Mark schon in Fäulnis übergegangen, so ist die intramuskuläre Einverleibung der subduralen vorzuziehen, weil bei letzterer eine Meningitis bei den Impftieren entstehen würde. Nach *Marx* geht man in diesen Fällen am besten so vor, daß man zur Verreibung der Medulla oblongata nicht, wie gewöhnlich, Bouillon verwendet, sondern 1proz. Karbollösung. Wenn man die Emulsion 24 Stunden im Eisschrank stehen läßt und dann mehrere Kaninchen in der früher beschriebenen Weise intramuskulär impft, hat das Desinfektionsmittel die Fäulnisbakterien meist vernichtet oder soweit geschädigt, daß sie eine Septikämie der Tiere nicht mehr hervorrufen und das resistentere Lyssavirus seine Wirksamkeit entfalten kann. *Nicolle* empfiehlt, das Gehirn vor der Verimpfung auf Tiere für 48 Stunden in reines Glyzerin zu legen, wenn es schon Zeichen der Fäulnis erkennen läßt.

Die diagnostischen Tierversuche geben uns, wenn die Fäulnis des Markes nicht allzuweit vorgeschritten war, einen absolut zuverlässigen Aufschluß, ob bei dem betreffenden Tiere Wut vorlag oder nicht. Es kommt unter den überaus zahlreichen Impfungen, die in den Wutinstituten ständig ausgeführt werden, kaum jemals vor, daß der Tierversuch in Fällen, wo das betreffende Tier nachweislich Menschen oder andere Tiere infiziert hatte, versagt. Wenn auch die mit Straßenvirus subdural geimpften Kaninchen in der Regel in der 3. Woche eingehen, kommen doch gelegentlich, wie wir früher sahen, auch länger dauernde Inkubationszeiten vor. Namentlich gilt dies für Fälle, in denen in Phenollösung verriebenes Mark zur Impfung verwendet werden mußte. Hier ist möglicherweise das Lyssavirus durch das Desinfektionsmittel so abgeschwächt, daß die Wut erst sehr viel später zum Ausbruch kommen kann. Nach *Schueder* starben von Tieren, die mit Karbolsäureemulsion behandelt waren, im Laufe der 4. Woche noch 20%, im Laufe der 5. Woche noch 14%. Selbst am 86., 101. und 122. Tage nach der Impfung gingen solche Tiere noch unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde. Aus diesen Erfahrungen ergibt sich, daß die Beobachtungszeit der infizierten Kaninchen mindestens auf 2—3 Monate ausgedehnt werden muß.

Zu den diagnostischen Impfungen sind stets mehrere Tiere zu verwenden, weil bei einzelnen Tieren infolge atypischer Lokalisation, ungenügender Vermehrung oder geringer Virulenz des Erregers in dem Impfmaterial mit Mißerfolgen gerechnet werden muß. Von 91 Gehirnen sicher lyssakranker Tiere, die *J. Koch* auf je 4 Versuchstiere (2 Kaninchen und 2 Ratten) verimpfte, führten nur 79 zum Tode sämtlicher Versuchstiere. Allein Teile vom Ammonshorn und von der Medulla oblongata zu verreiben und zu verimpfen, ist nach den Erfahrungen *Schiemanns* nicht richtig, da unter Umständen einmal nur im Rückenmark größere Virusmengen enthalten sein könnten.

Verhütung der Lyssa.

Die Aufgaben der **Tollwutprophylaxe** erstrecken sich nach zwei Richtungen hin. Einerseits kommt es darauf an, die Möglichkeit einer Infektion bei Mensch und Tier auf das geringste Maß herabzusetzen, und andrerseits gilt es, wenn eine Infektion beim Menschen zustande gekommen ist, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten. Beide Aufgaben lassen sich mit gutem Erfolge lösen.

Was zunächst die Maßnahmen anbetrifft, die zur Verminderung der Infektionsgefahr dienen sollen, so sind diese in erster Linie durch gesetzliche Verordnungen festgelegt (in Deutschland Reichs-Viehseuchen-Gesetz und Ausführungsbestimmungen).

Die Besitzer von Haustieren, die an Tollwut erkrankt oder dieser Krankheit verdächtig sind, haben der Polizeibehörde Meldung zu erstatten und die Tiere entweder sofort zu töten oder sicher einzusperren. Ebenso sind die Tierärzte zu sofortiger Anzeige etwaiger Fälle von Wutverdacht bei Tieren verpflichtet. Die Polizeibehörde nimmt dann die Überwachung und Unschädlichmachung sämtlicher Tiere in die Hand, die von jenen tollwütigen oder tollwutverdächtigen Tieren gebissen wurden. Ist der Ausbruch der Tollwut durch den beamteten Tierarzt festgestellt, so sind alle gebissenen Hunde, Katzen usw. zu töten. In diesem Falle wird ferner für die Dauer der Gefahr in dem gesamten gefährdet erscheinenden Bezirk eine allgemeine Hundesperre verhängt. Es ist hier nicht möglich, auf alle diese gesetzlichen Einzelvorschriften, die sich auch auf die sachgemäße Beseitigung der Kadaver tollwutkranker Tiere und auf die Desinfektionsmaßnahmen beziehen, näher einzugehen. Ihre Erfolge sind unverkennbar und würden vielleicht noch besser sein, wenn die Bevölkerung die gewissenhafte Ausführung der vorgeschriebenen Maßnahmen den Behörden mehr erleichtern würde, als dies bisher teils aus Gleichgültigkeit, teils aus mangelnder Kenntnis über die Bedeutung und Verbreitung der Wut geschieht. Jedenfalls ist seit der Durchführung der erwähnten sanitätspolizeilichen Gesetze, die durch Besteuerung der Hunde und namentlich durch den Maulkorbzwang noch wirksam unterstützt werden, die Zahl der Tollwutfälle unter den Hunden bedeutend zurückgegangen. Während in Deutschland (nach statistischen Berechnungen aus den Jahren 1889—1894) 1 toller Hund auf 99991 Einwohner kommt, stellen sich diese Zahlen für Frankreich (in demselben Zeitraum) auf 1:29945, für Österreich (1885—1888) auf 1:27534 und für Ungarn (1890—1892) auf 1:15614. Da diese Länder den unsrigen annähernd gleichartige gesetzliche Vorschriften für die Bekämpfung der Wut haben, ist der größere Erfolg in Deutschland zweifellos der strengeren Durchführung der erlassenen Vorschriften zu verdanken.

Wenden wir uns nun den Maßnahmen zu, die nach Bißverletzungen durch wutkranke Tiere den Ausbruch der Erkrankung beim Menschen verhüten sollen, so ist zunächst zu betonen, daß alle inneren Mittel, die zu diesem Zwecke empfohlen worden sind (Belladonna, Kanthariden, Kalomel, Arsenik usw.), völlig nutzlos sind.

Wichtiger und aussichtsvoller ist schon die Behandlung der Wunde, welche die Eintrittspforte des Wutgiftes bildet. Das Ausbrennen der Wunde mit glühendem Eisen oder Ätzung mit rauchender Salpetersäure sind hier die empfehlenswertesten Maßnahmen. Die Anwendung von Höllenstein ist deswegen unrationell, weil dessen Wirkung nicht tief in die Gewebe reicht und sich unter dem gebildeten Schorf das Virus ungestört weiter verbreiten kann. Aber nur wenn eine sachgemäße Kauterisation der Wunde kurze Zeit nach der Verletzung vorgenommen wurde, hat sie einigermaßen Aussicht auf Erfolg. Namentlich bei ausgedehnteren Verletzungen mit Durchtrennung von Nervensträngen wird das Virus ziemlich schnell von der Wunde aus weitertransportiert. Die lokale Behandlung der Bißstelle wird uns daher niemals auch nur einigermaßen sichere Garantie dafür bieten, daß das Lyssavirus in der

Wunde völlig zerstört ist. Sie verringert denn auch, allein angewendet, die Sterblichkeitsziffer unter den Gebissenen, wie statistische Erhebungen ergeben haben, nur in geringem Grade.

Schutzimpfung.

Wesentlich bessere Aussichten bietet die von *Louis Pasteur* eingeführte **Tollwutschutzimpfung.** Sie bezweckt, dem infizierten Menschen durch allmähliche Vorbehandlung mit dem für ihn abgeschwächten Lyssavirus während der Inkubationszeit eine aktive Immunität zu verleihen. An Tieren läßt sich experimentell zeigen, daß tatsächlich eine echte aktive Immunisierung gegen Lyssa nach stattgehabter Infektion möglich ist. Wenn man einem Kaninchen ein in keimfreier Bouillon fein verriebenes Stückchen vom Rückenmark eines an Tollwut verendeten Tieres unter die Haut spritzt, das durch längeres Austrocknen in seiner Infektiosität abgeschwächt ist, und dann in regelmäßigen Zwischenräumen Mark injiziert, das immer kürzere Zeit getrocknet wurde, also immer infektiöser ist, so verträgt das so behandelte Tier schließlich Einspritzungen auch des wirksamsten Tollwutgiftes, ohne daß es erkrankt; es ist also gegen Lyssa während des Latenzstadiums der Krankheit immun geworden. Auf gleiche Weise lassen sich, wie *Pasteur* zeigte, auch Hunde gegen die natürliche Infektion schützen, die durch den Biß tollwütiger Hunde zustande kommt.

Auf diesen Erfahrungen ist das Prinzip der Tollwutschutzimpfung des Menschen aufgebaut. Da diese, wie bereits bemerkt, eine Immunisierung während der Inkubation bezweckt, kommt es darauf an, möglichst rasch und sicher mit dem abgeschwächten Virus eine Immunität hervorzurufen, damit der virulente Infektionsstoff einen immunen Organismus vorfindet, wenn er nach Ablauf der Inkubation seine deletäre Wirkung entfalten will.

Der Impfstoff wird von mit Virus fixe geimpften Kaninchen gewonnen, die man vor der Agone tötet und dann sogleich enthäutet und aufspannt. Die Herausnahme des Rückenmarks aus dem Körper des Kaninchens muß selbstverständlich unter streng aseptischen Kautelen erfolgen. Man durchtrennt dicht am Kopf und über dem Kreuzbein durch einen Querschnitt vorsichtig die Wirbelsäule, stößt mit einem sterilen Stieltupfer das Rückenmark von unten nach oben heraus und schlingt es mit einem sterilen Seidenfaden an. Die Keimfreiheit des Markes ist durch Übertragung kleiner Stücke in Bouillon zu kontrollieren. Nur solches Mark darf zur Impfung benutzt werden, durch das während 24stündiger Bebrütung keine Trübung der Bouillon bewirkt wurde. Das herausgenommene Mark wird in großen sterilen Glasgefäßen über Ätzkali aufgehängt und, vor Licht geschützt, in einem auf 20° eingestellten Brutschrank getrocknet. Gleich lange Stücke des Rückenmarks von Kaninchen, die durch Virus fixe getötet sind, enthalten annähernd gleiche Virusmengen. Diese verringern sich aber durch die Austrocknung des Markes in von Tag zu Tag fortschreitendem Grade, sodaß man mit Sicherheit in einem 8 Tage lang getrockneten Mark weniger Virus hat als in gleicher Menge eines 6 Tage getrockneten, und in dem letzteren wieder weniger als in 4tägigem Mark. Wenn z. B. 8tägiges Mark verimpft werden soll, wird von dem getrockneten Mark nach 8 Tagen ein 1 *cm* langes Stück in 5 *ccm* steriler Kochsalzlösung oder peptonfreier Bouillon in einer keimfreien Glasschale fein verrieben. Die Emulsion wird dem zu immunisierenden Menschen nach sorgfältiger Desinfektion der Haut in der Unterbauchgegend subkutan eingespritzt.

Für weniger frequentierte Institute empfiehlt es sich, das Impfmaterial nach dem Vorschlage von *Calmette* in Glyzerin zu konservieren. Das Rückenmark der sezierten und gesund befundenen Tiere wird in der oben erwähnten Weise bei einer konstanten Temperatur von 20° C über Ätzkali getrocknet und das für die Impfung erforderliche Material nach den üblichen Zeitabschnitten abgeschnitten und in Glyzerin eingelegt. Im Bedarfsfalle wird das Material vom Glyzerin befreit

und in Kochsalzlösung verrieben. Das konservierte Mark kann, ohne daß das Wutvirus nennenswerte Veränderungen aufweist, 2—3 Wochen bei 20° C aufbewahrt werden. Dieses Verfahren erfordert nicht die tägliche Impfung mehrerer Kaninchen und hat den Vorteil, daß man trotzdem stets ganze Serien auf Lager hat. Das Pasteur-Institut in Bern bedient sich dieser Konservierungsmethode seit Jahren mit vollem Erfolge.

Pasteur begann anfangs die Behandlung mit 15tägigem Mark und stieg allmählich Tag für Tag, bis schließlich 5tägiges Mark zur Verwendung kam. Diese 15 Tage dauernde Immunisierung empfahl er für leichte Bißverletzungen (Traitement simple). Bei schwereren Fällen (Kopfwunden und ausgedehnteren Verletzungen) wurde eine 21tägige Behandlung vorgenommen, bei der zuletzt 3tägiges Mark injiziert wurde (Traitement intensive). Wenn auch das Prinzip der *Pasteur*schen Methode im wesentlichen noch jetzt verfolgt wird, so sind doch im Laufe der Zeit Änderungen dieses Schemas vorgenommen worden.

Man kam zu der Überzeugung, daß die anfängliche Injektion von 15tägigem Mark unnötig ist. Weil eine schnell immunisierende Wirkung von so altem Mark nicht erhofft werden konnte und wirksame Sorten erst relativ spät zur Anwendung kamen, begann man mit kürzer getrocknetem Mark und stieg möglichst rasch bis zu 2tägigem an. Aus den Untersuchungen von *Babes* an 300 von tollwütigen Wölfen gebissenen Menschen wurde gefolgert, daß man schon in den ersten Behandlungstagen zu vollvirulentem 1tägigem Mark übergehen könne, ohne eine Impfwut befürchten zu müssen. Das Virus fixe war selbst im frischen Zustande anscheinend nicht fähig, den Menschen vom Unterhautzellgewebe aus wutkrank zu machen. Wir würden bei energischerem Vorgehen zweifellos früher als bisher einen wirksamen Impfschutz erzielen und so vielleicht Fälle mit kurzer Inkubationszeit retten können, bei denen sich die alte Behandlungsmethode unwirksam erwies. Man darf aber die Einführung intensiverer Immunisierungsverfahren in die allgemeine Praxis nur ganz allmählich und unter genauester Kontrolle der statistischen Ergebnisse vornehmen.

Die Immunisierungsschemata, nach dem die Schutzimpfung im Institut für Infektionskrankheiten *„Robert Koch“* in Berlin vorgenommen wird, sind:

Behandlungstag	Alter des Marks nach Tagen			Behandlungstag	Alter des Marks nach Tagen			Behandlungstag	Alter des Marks nach Tagen		
	A	*B*	*C*		*A*	*B*	*C*		*A*	*B*	*C*
1.	5	5	5	8.	1	2	4	15.	1	1	3
2.	4	4	4	9.	3	5	3	16.	1	1	5
3.	3	3	3	10.	2	4	5	17.	3	3	4
4.	2	2	5	11.	1	3	4	18.	2	2	3
5.	4	5	4	12.	1	2	3	19.	1	1	5
6.	3	4	3	13.	3	3	5	20.	1	1	4
7.	2	3	5	14.	2	2	4	21.	1	1	3

An den einzelnen Tagen werden je 2 *ccm* einer Verreibung von 1 *cm* der betreffenden Marksorte in 5 *ccm* steriler Bouillon injiziert. Das „schwere Schema“ *A* wird in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle angewendet, das „mittlere Schema“ *B* dann, wenn nur leichte Verletzungen vorliegen und der Tollwutverdacht des verletzenden Tieres zweifelhaft bleibt. Das „leichte Schema“ *C* wird dann gewählt, wenn ängstliche oder nervöse Personen ohne zwingende Indikation, mehr zu ihrer Beruhigung behandelt werden.

In der Pasteur-Abteilung des Berner Institutes zur Erforschung der Infektionskrankheiten hat sich folgendes Behandlungsschema bewährt:

Für leichte Fälle:

Behandlungstag	Trocknungsdauer nach Tagen	Menge des Marks nach *ccm*	Behandlungstag	Trocknungsdauer nach Tagen	Menge des Marks nach *ccm*
1.	10—9	1·0	13.	3	0·5
2.	8—7	1·0	14.	3	0·5
3.	6	0·5	15.	6	0·5
4.	5	0·5	16.	5	0·5
5.	4	0·5	17.	4	0·5
6.	3	0·5	18.	3	0·5
7.	3	0·5			
8.	6	0·5	Dazu bei schweren Fällen:		
9.	5	0·5			
10.	5	0·5	19.	2	0·5
11.	4	0·5	20.	3	0·5
12.	4	0·5	21.	2	0·5

Die Injektionen werden durchweg gut vertragen, Abszesse kommen bei sachgemäßer Ausführung der Impfungen nur sehr selten vor.

Kurze Erwähnung verdient noch das Vorgehen einzelner Autoren, die eine Abschwächung des Virus fixe auf anderem Wege als durch Trocknung anstreben.

Babes stellte fest, daß man die Virulenz des Virus fixe durch Erhitzen auf 55—58° C während eines zwischen 2 und 14 Minuten schwankenden Zeitraumes vermindern kann. Er konnte Hunde mit derartig behandeltem Virus immunisieren. *Puskariu* empfahl, die Abschwächung nicht durch Variierung der Zeitdauer, in der eine konstante Temperatur auf das Mark einwirkt, zu bestimmen, sondern durch Variierung des Hitzegrades bei gleichbleibender Einwirkungszeit. Er fand, daß eine 10 Minuten lange Erhitzung zwischen 80° und 60° das Virus fixe vollständig zerstörte, daß ein Virus nach gleich langer Einwirkung von 50° Kaninchen in 12 Tagen und nach gleich langer Einwirkung von 35° in 9 Tagen tötete. Nach diesen Erfahrungen bewertete er die zur Schutzimpfung zu verwendenden Marksorten. Das *Babes-Puskariu*sche Verfahren, das in den Wutinstituten zu Jassy und in Japan angewendet wird, gibt nach den in der Literatur mitgeteilten Erfahrungen ebenfalls günstige Resultate. *Fermi* benutzt zur Abschwächung des Virus Karbolsäure, die er verschieden lange einwirken läßt.

Zu erwähnen ist noch eine andere Art der Impfstoffgewinnung, die von *Högyes* empfohlene Dilutionsmethode. Ihr Prinzip ist folgendes: Von dem steril entnommenen Rückenmark eines am 9. Tage nach der Infektion mit Virus fixe getöteten Kaninchens wird ein abgewogenes Stück mit 100 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung verrieben, und aus dieser Emulsion werden weitere Verdünnungen verschiedenen Grades mit Kochsalzlösung hergestellt. Die Behandlung beginnt mit einer 10000fachen Verdünnung und geht allmählich zu stärkeren Konzentrationen über, bis die Verdünnung 1:100 erreicht ist. Die Dilutionsmethode wird, obwohl die Herstellung des Impfstoffes einfacher und die Dosierung bei ihr zweifellos genauer ist, bisher noch wenig angewendet. Die meisten Institute für Tollwutschutzimpfungen verfahren nach dem *Pasteur*schen Prinzip.

Die Methode der *Pasteur*schen Wutschutzimpfung ist sicher der Verbesserung fähig. Das Prinzip, ein für den Menschen abgeschwächtes Virus durch die Kaninchenpassage zu erzielen, muß aufrecht erhalten werden, aber die Dosierungsfrage müßte in anderer Weise als durch die Trocknung geregelt werden. In dieser Beziehung sind die Versuche von *Högyes* sehr beachtenswert. *O. Heller* gelang es, durch mechanische Verreibung der in flüssiger Luft fest gefrorenen Marksubstanz *(Macfadyen)* die Infektiosität zu vernichten und mit dem so gewonnenen Material Kaninchen zu immunisieren.

Kühne betont mit Recht, daß die jetzige Methode der Impfstoffbereitung auch insofern bedenklich sei, als das Rückenmark der Passagekaninchen trotz aller Vorsichtsmaßnahmen beim Herausnehmen doch

oft einen recht erheblichen Keimgehalt aufweise. Schon die einfache Sterilitätsprobe im Bouillon (s. S. 1158) ergebe, daß etwa der sechste Teil aller Markproben unbrauchbar sei. Als die fertige Emulsion unter Verwendung von Spezialnährböden untersucht wurde, fanden sich sehr häufig, manchmal auch in großer Zahl die verschiedenartigsten Mischbakterien, die zwar im Tierversuch nicht pathogen wirkten, aber doch vielleicht bei der Verimpfung auf den Menschen nicht ganz harmlos sind und die häufiger beobachteten Infiltrate erklären könnten. *J. Koch* und *Kühne* halten es nicht für unmöglich, daß diese mit dem Wutvirus dem Impfling einverleibten Mischbakterien vielleicht das Passagevirus aggressiv machen. Man muß auf Grund dieser Feststellungen jedenfalls fordern, daß die zur Markgewinnung dienenden Kaninchen frühzeitig getötet werden, damit die Überschwemmung des Blutes und dadurch auch des Markes mit Bakterien während der Agone vermieden wird.

Simultanimpfung.

Von besonderem Interesse, namentlich für Fälle schwerer Bißverletzungen, ist eine von *Babes* und *Marie* vorgeschlagene Methode, die nach ihrem Charakter den Simultanschutzimpfungen zuzurechnen ist. Hier wird neben den Virus fixe-Emulsionen Hundswut-Immunserum injiziert, das durch Vorbehandlung von Hammeln gewonnen wird, um auf diese Weise während der aktiven Immunisierung gleichzeitig eine passive Immunität zu erreichen.

Man verreibt 1 *g* des verlängerten Markes eines Passagekaninchens fein und bereitet eine Emulsion in 10 *ccm* schwach alkalischer Bouillon oder Kochsalzlösung, die man durch ein Leinentuch treibt. Zu 2 *ccm* dieser 10proz. Verdünnung fügt man 4 *ccm* antirabischen Hammelserums hinzu und injiziert diese Mischung an zwei verschiedenen Stellen unter die Bauchhaut. Die gleiche Einspritzung wird an den drei folgenden Tagen wiederholt. Darauf wird die Kur mit Injektionen getrockneten Markes (von sechstägigem Mark an beginnend) fortgesetzt. Diese Methode, die ein intensiveres Vorgehen ermöglicht, wird am Institut *Pasteur* in Paris nur in dringlichen Fällen von tiefen Bißwunden im Gesicht angewendet und dann, wenn die Kranken sehr spät zur Behandlung kommen. Über die Beeinflussung der aktiven Immunität durch das Immunserum ein endgültiges Urteil zu fällen, ist noch nicht angängig.

Erfolge der Schutzimpfung.

Über die Personen, die sich einer Schutzimpfung unterzogen haben, wird ein Entlassungsattest ausgefertigt und dem Landrat des Kreises, in dem die Geimpften ihren Wohnsitz haben, oder bei Stadtkreisen der Ortspolizeibehörde übersandt. Auf Grund dieses Zeugnisses hat der zuständige Kreisarzt 1 Jahr lang den Gesundheitszustand des Entlassenen zu überwachen und über etwaige Krankheitserscheinungen, die mit der früher erlittenen Bißverletzung in ursächlichem Zusammenhang stehen könnten, zu berichten. Auf diese Weise wird der Erfolg der Schutzimpfung genau kontrolliert.

Fragen wir uns nun nach den Ergebnissen der *Pasteur*schen Behandlungsmethode und nehmen als Maßstab die Erfahrungen der beiden preußischen Wutschutzanstalten (Berlin und Breslau) aus den Jahren 1902—1907. Von den 1700 Personen, die in diesem Zeitraum von sicher tollwütigen Tieren gebissen wurden, unterzogen sich 1586 (= 99·3%) der Schutzimpfung. Von der Gesamtzahl der Gebissenen starben an Wut 40 Personen, und zwar 18 Ungeimpfte und 22 Geimpfte. Von letzteren erkrankten 4 bereits, ehe die Schutzimpfung bis zu Ende durchgeführt werden konnte, und weitere 3 innerhalb 14 Tagen nach deren Beendigung, d. h. bevor die volle Wirkung der Schutzimpfung

erreicht war. Zieht man diese Todesfälle bei der Mortalitätsberechnung, wie sie in allen Wutschutzanstalten üblich ist, ab, so ergibt sich eine Sterblichkeitsziffer von 0·86%. Ähnlich sind die Behandlungsergebnisse anderer Institute. Wenn man dieses Mortalitätsverhältnis mit dem der unbehandelten Fälle vergleicht, das meist auf 16—20%, nach Zusammenstellungen von *Högyes, Bouley* und *Proust* jedoch, die ausschließlich Bißverletzungen durch nachgewiesenermaßen tollwütige Tiere betreffen, auf 40—50% berechnet wird, so springt der außerordentliche Nutzen der *Pasteur*schen Behandlung deutlich in die Augen, selbst wenn die letztgenannten Zahlen zu hoch gegriffen wären.

Einen sicheren Erfolg verbürgt aber auch die rechtzeitig eingeleitete Schutzimpfung nicht in allen Fällen. Ob man sich hier die Unwirksamkeit der Behandlung durch besonders schwere Verletzungen zu erklären hat, bei denen dem Virus das Vordringen in den Körper besonders erleichtert war, oder dadurch, daß der betreffende Mensch überhaupt nicht imstande war, die spezifischen Schutzstoffe zu bilden, sei dahingestellt. Mehrfach hat man beobachtet, daß die Wut in solchen Fällen auffallend spät zum Ausbruch kam. Man nimmt infolgedessen an, daß hier das Wutvirus mit der Zeit das Übergewicht über die gebildeten Schutzstoffe gewann. Wenn diese Annahme richtig ist, muß sich durch eine Wiederholung der Impfungen möglicherweise der Ausbruch der Wut in solchen Fällen vermeiden lassen. Bei besonders schweren Verletzungen werden deshalb jetzt in den meisten Wutinstituten die Patienten einer zweiten Schutzimpfung unterzogen, die einen Monat nach Abschluß der ersten beginnt und wiederum 21 Tage dauert. Todesfälle nach zweimal durchgeführter Immunisierung sind bisher noch nicht beobachtet worden.

Es ergibt sich aus den mitgeteilten Erfahrungen, daß die Schutzimpfung um so bessere Aussichten hat, je früher sie eingeleitet wird. Keinesfalls darf mit ihr gewartet werden, bis die Tollwut des verletzenden Tieres erwiesen ist. Wenn man einerseits berücksichtigt, daß der volle Impfschutz erst 2—2½ Wochen nach Beendigung der 21 Tage dauernden Immunisierung eintritt, und andererseits bedenkt, daß die Inkubationszeit nur selten länger dauert als 60 Tage, häufig aber kürzer ist, wird es klar, daß keine Zeit zu verlieren ist. Für die Praxis ergibt sich daraus die Folgerung, in allen verdächtigen Fällen die Schutzimpfung **sofort** einzuleiten.

Die im Verlaufe der Schutzimpfung beobachteten Lähmungen dürfen keinesfalls Veranlassung geben, die so segensreiche Wirkung der spezifischen Behandlung zu schmälern, selbst dann nicht, wenn man sie alle als Impfschädigungen ansprechen will. Wenn auf 2117 Schutzgeimpfte eine Lähmung kommt, so darf uns dieser Umstand von der Anwendung des Verfahrens ebensowenig abhalten, wie uns die statistische Erfahrung, daß auf etwa 2000 Chloroformnarkosen ein Todesfall entfällt, von einer notwendigen Narkose abhalten wird *(Simon)*.

Lyssa-Immunität.

Über das **Wesen der Immunität,** die wir durch die *Pasteur*sche Schutzimpfung erzielen, sind wir nicht genauer unterrichtet. Es spricht vieles dafür, daß auch hier, ebenso wie bei der Immunisierung z. B. gegen Typhus oder Cholera, die Leibessubstanzen der in den Markemulsionen enthaltenen Wuterreger die Bildung der spezifischen Schutz-

stoffe anregen. Jedenfalls lassen sich im Serum schutzgeimpfter Tiere und Menschen 18 Tage nach der Injektion infektiösen Materiales rabizide Substanzen nachweisen *(Kraus)*. Mischt man solches Serum in vitro mit einer Virusemulsion, deren Infektiosität ohne Serumzusatz kontrolliert wird, und läßt die Substanzen einige Zeit in Kontakt, so kann man selbst bei intrazerebraler Verimpfung des Materiales keine Tollwut mehr hervorrufen. Über die Natur dieser Antikörper wissen wir noch wenig. *Heller* und *Tomarkin* konnten im Komplementbindungsversuch spezifische Stoffe im Hundswutimmunserum nicht nachweisen, ein Resultat, das von anderen Autoren *(Friedberger)* bestätigt wurde.

Die Dauer der durch die Schutzimpfung erzielten Immunität des Menschen dürfte auf mehrere Jahre zu veranschlagen sein, wenn auch praktische Erfahrungen für die Beurteilung dieser Frage naturgemäß nicht zu Gebote stehen.

Tollwutbehandlung.

Die **Behandlung der ausgebrochenen Wut** kann nur symptomatisch sein. Wir verfügen über kein Mittel, das den Krankheitsprozeß in spezifischer Weise zu beeinflussen imstande wäre. Auch die Anwendung des antirabischen Serums versagt hier. Durch Salvarsanbehandlung will *Tonin* bei einem Lyssafalle Heilung erzielt haben, doch steht seine Angabe bisher vereinzelt da. *v. Zumbusch* hatte mit dem Mittel keine Erfolge. Auch nach den Tierversuchen, die *Mießner* und *Isabolinsky* sowie *Friedberger* und *F. Sachs* anstellten, muß dem Salvarsan ebenso wie dem Arsenophenylglyzin jede Beeinflussung der Lyssainfektion abgesprochen werden.

Selbstverständlich ist jeder Tollwutkranke streng abzusondern und mit einem geeigneten Pfleger zu versehen. Daß das Pflegepersonal bei den Wutanfällen der Kranken oft einer großen Infektionsgefahr ausgesetzt wird, braucht nicht besonders betont zu werden. In allen Fällen, in denen durch Verletzungen, Anspucken oder dergl. eine Übertragung des Krankheitsstoffes auf den Pfleger als wahrscheinlich oder möglich angesehen werden muß, ist dessen Schutzimpfung unbedingt anzuraten.

Literatur.

Pasteur, Méthode pour prévenir la rage après morsure. Compt. rend. de l'acad. des sc., 1885 und 1886. — Annales de l'Institut Pasteur, 1887.

J. Koch, Lyssa. *Kolle-Wassermanns* Handbuch d. path. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

O Heller und *M. Rothermundt*, Wutschutzimpfung und Wutimmunität. Ebenda.

Högyes, Lyssa. *Nothnagels* Handbuch der spez. Pathologie und Therapie, Bd. 4, Wien 1897.

Casper, Pathologie der Tollwut. *Lubarsch* und *Ostertags* „Ergebnisse der pathologischen Anatomie". VII. Jahrg., Wiesbaden 1902.

Negri, Beitrag zum Studium der Ätiologie der Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 43 und 44.

Kirchner, Über die Bißverletzungen von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preußen. Klin. Jahrbuch, Bd. 7 und 10.

Doebert, Über die Tollwut bei Menschen und Tieren in Preußen während der Jahre 1902 bis 1907. Klin. Jahrbuch, Bd. 21, 1909.

Schüder, Die Tollwut in Deutschland und ihre Bekämpfung. Hamburg und Leipzig. L. Voß, 1903. — Straßenvirus und Virus fixe. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 42.

Bohne, Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit der *Negri*schen Körperchen. Ebenda, Bd. 52, 1906.

Schiffmann, Zur Kenntnis der *Negri*schen Tollwutkörperchen. Ebenda, Bd. 52, 1906.
Lentz, Ein Beitrag zur Färbung der *Negri*schen Körperchen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1907. — Über spezifische Veränderungen an den Ganglienzellen wut- und staupekranker Tiere. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 1909. — Pathologie und Therapie der Tollwut. Deutsche med. Wochenschr., 1910.
Marie, La rage. Paris, Masson & Cie., 1901.
A. Pfeiffer, Myelitis und Tollwutschutzimpfung. Beiträge z. Klin. d. Infektionskrankheiten u. zur Immunitätsforschung, Bd. 6, 1918.
Papamarku, Wutschutzimpfung u. Paraplegien. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Krankh., Bd. 86, 1918.
Nicolle, Compt. rend. de la Soc. de Biol., T. 57.
Pinzani, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 51, 1909.
Kozewaloff, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 52, 1909.
Fermi, *Virchows* Archiv, Bd. 188. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 43. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60.
Schindler, Über Tollwutimpfungen an Muriden. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 1908.
Babes, Über die Behandlung von 300 von wütenden Wölfen gebissenen Personen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 47, 1904. — In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 1910. — Bemerkungen über atypische Wutfälle. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 1911. — Traité de la rage. Paris, Baillière 1912.
J. Koch, Über abortive Tollwut. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, 1909. — Zur Kenntnis atypischer Tollwutfälle. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 1910. — Über die Entstehung der akuten Paraplegie nach Lyssainfektion. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 64, 1912.
Kraus, Über Methoden der Schutzimpfung nach Lyssa. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*, Bd. 1, 1908.
Mießner, Über Tollwutschutzimpfung bei Tieren. Zentralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, 1912.
E. Müller, Über akute Paraplegien nach Wutschutzimpfungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 34, 1908.
Noguchi, Züchtung der Erreger der Tollwut. Berliner klin. Wochenschr., 1913.
Paltauf, Zur Pathologie der Wutkrankheit beim Menschen. Wiener klin. Wochenschr., 1904.
Pozerski, Die Behandlung der Wut. *Weichardts* Jahresber. üb. d. Ergebn. d. Immunitätsforschung, Bd. 7, 1911.
Pröscher, Zur Ätiologie der Tollwut. Berliner klin. Wochenschr., 1913.
Remlinger, Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 19, 1905. — Contribution à la pathogénie de la rage. Compt. rend. de la Soc. de Biol., T. 57, 1907.
Schiemann, Über die Zuverlässigkeit des diagnostischen Tierversuches bei Lyssainfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 72, 1912.
Simon, Über Lähmungen im Verlaufe der Tollwutschutzimpfung. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 68, 1913.
Volpius, Über die histologische Diagnose der Wut. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 1910.
v. Zumbusch, Erfolglose Anwendung von Salvarsan bei Lyssa. Wiener kl. Wochenschr., 1913.
Kühne, Über den Bakteriengehalt des Rückenmarks der Wutkaninchen und seine mögliche Bedeutung für die während der Schutzimpfung auftretenden Impfschädigungen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 91, 1921.

62. VORLESUNG.

Poliomyelitis acuta.

Die akute Poliomyelitis, auch spinale oder epidemische Kinderlähmung oder *Heine-Medin*sche Krankheit genannt, ist eine Infektionskrankheit, die vorwiegend Kinder in den ersten Lebensjahren befällt, aber auch bei älteren jugendlichen Individuen und sogar, wenn auch selten, bei Erwachsenen beobachtet wird. Sie tritt häufig in Form kleinerer oder größerer Epidemien auf.

Geschichtliches.

Die **Geschichte** der Krankheit ist nach mancher Richtung in Dunkel gehüllt. Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, daß früher Fälle von spinaler Kinderlähmung ebenso wie heute vorgekommen sind, so ist doch von einem gehäuften Auftreten der Krankheit in früherer Zeit nicht berichtet worden. Die Erscheinungen des Leidens wurden von denen anderer Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten nicht getrennt, bis *Heine* im Jahre 1840 auf Grund sorgfältiger klinischer Beobachtungen, die er im Jahre 1859 in einer Monographie veröffentlichte, ein klares Bild der eigenartigen Krankheit aufstellte. In der Folgezeit wandten dann die Kliniker und namentlich auch die pathologischen Anatomen dieser Lähmungskrankheit ihr besonderes Interesse zu und stellten fest, daß die Lokalisation des Krankheitsprozesses auch von der typischen spinalen Form abweichen kann. Die Lähmungen können bulbär, pontin oder zerebral bedingt sein und auch unter dem Bilde der *Landry*schen Paralyse verlaufen. Als Infektionskrankheit hat die akute Poliomyelitis zuerst *Strümpell* aufgefaßt.

Die Krankheit kam, wie gesagt, in früherer Zeit anscheinend nur in sporadischen Fällen zur Beobachtung. Von eigentlichen Epidemien ist erst um den Beginn unseres Jahrhunderts zuverlässig berichtet worden. 1899 beobachtete *Medin* in Stockholm eine kleinere Epidemie. In den Jahren 1903—1905 trat die Krankheit in größerer Ausdehnung in Norwegen, 1905 und 1906 in Schweden (über 1000 Fälle) auf. Ebenso wurden Epidemien in Holland, Dänemark, Amerika, Österreich usw. festgestellt. In Deutschland breitete sich die Krankheit im Sommer 1911 vom Rheinland und von Westfalen aus allmählich nach den anderen Provinzen zu aus (Hannover, Hessen-Nassau, Vorpommern, Schlesien usw.); sie führt hier auch jetzt noch zeitweise zu einem gehäuften Auftreten von Fällen. Näheren Aufschluß über das Wesen der Krankheit verdanken wir namentlich den Untersuchungen von *Wickman, Roemer, Landsteiner* und *Popper, Leiner* und *v. Wiesner, Grober*.

Krankheitsbild.

Der **klinische Verlauf** der Krankheit kann recht verschieden sein. Die Inkubationsdauer beträgt durchschnittlich 1 Woche. Die Angaben *Wickmans*, der sie auf 1—4 Tage bemißt, sind durch neue einwandfreie Forschungen als zu niedrig befunden. Nach *E. Müller* teilt man den Verlauf bei typischen Fällen zweckmäßig in 3 Stadien ein: 1. das Frühstadium mit fieberhaften Vorläufererscheinungen und den akut einsetzenden Lähmungen, 2. das Reparationsstadium und 3. das

Endstadium in Form der bekannten schlaffen und atrophischen Spinallähmung.

Fieberhafte Vorläufererscheinungen fehlen fast nie, werden aber namentlich bei jungen Kindern, da sie nicht sehr ausgeprägt sind, häufig übersehen. Es entwickelt sich bei den Kranken, die während des Inkubationsstadiums höchstens über unbestimmte Allgemeinerscheinungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Appetitlosigkeit geklagt haben, ein ein- oder mehrtägiges Fieber von mäßiger Höhe. Oft, aber nicht immer werden gleichzeitig Angina, Schnupfen oder Bronchialkatarrh beobachtet, in anderen Fällen wieder Störungen von seiten des Verdauungstraktus, Erbrechen, Durchfälle oder Verstopfung, oder aber meningitische Erscheinungen. Schüttelfrost und Krämpfe, die bei anderen Infektionskrankheiten des Kindesalters so oft den Krankheitsbeginn begleiten, fehlen hier in der Regel. Der Charakter des Fiebers ist unbestimmt, oft mehr remittierend, oft ziemlich kontinuierlich, im Abfall bald lytisch, bald krisisartig. Beim Auftreten der Lähmungen wird oft ein erneuter Anstieg der Temperaturkurve beobachtet. Als besonders charakteristisches Frühsymptom muß in diesem Krankheitsstadium die außerordentliche Überempfindlichkeit der Haut angesehen werden, die fast niemals fehlt und meist auch mit großer Schmerzhaftigkeit der Muskulatur bei passiven Bewegungen verbunden ist. Auffallend häufig ist eine starke Neigung zum Schwitzen bemerkbar, die gleich im Beginn der Krankheit einsetzt und sich manchmal wochenlang erhält. Die Schwere der Vorläufererscheinungen und die Höhe des Fiebers lassen keinerlei prognostische Schlüsse auf den weiteren Krankheitsverlauf zu.

Im direkten Anschluß, mitunter auch schon während der fieberhaften Initialerscheinungen treten dann die **Lähmungen** auf. In nahezu 80% der Fälle werden die Beine von ihnen befallen, entweder einseitig oder häufiger doppelseitig. Die Paresen entwickeln sich nicht ganz plötzlich und auch nicht in allen Muskelgruppen gleichzeitig, erreichen aber an Intensität und Extensität bald ihren Höhepunkt. Wenn schwere Lähmungen der unteren Extremitäten eingetreten sind, ist oft auch eine Beteiligung der Rumpfmuskulatur festzustellen. Letztere ist gar nicht selten aber auch allein befallen, was anfangs leicht übersehen werden kann. Die Muskulatur der Arme wird für sich allein fast nie gelähmt. Nach den Erfahrungen *E. Müllers* treten die Armparesen, die gewöhnlich einseitig oder wenigstens einseitig stärker sind, in Form aufsteigender Lähmungen sekundär zu Beinparalysen hinzu. An den oberen Extremitäten wird die Schultermuskulatur, namentlich der Musculus deltoideus, besonders oft betroffen. Die Lähmungen sind in typischen Fällen schlaff, die Sehnenreflexe in den befallenen Gebieten erloschen. Es kommen jedoch auch in dieser Beziehung Ausnahmen von der Regel vor. Grobe Störungen der Sensibilität fehlen meist.

Masern- oder scharlachähnliche Exantheme sind mehrfach beschrieben worden. Wenn überhaupt, so treten sie meist am Ende der ersten oder in der zweiten Krankheitswoche auf und verschwinden bald wieder.

Das zweite Stadium der Krankheit, das sog. Reparationsstadium, setzt in der Mehrzahl der Fälle bald nach der völligen Ausbildung der Lähmungen ein; nur selten dauert es eine oder mehrere Wochen, bis sich Rückbildungserscheinungen bemerkbar machen. Die Dauer der Zeit,

innerhalb deren weitere Besserungen des Lähmungszustandes erhofft werden können, wird auf etwa 1 Jahr veranschlagt. Die Besserung der Muskellähmungen erfolgt allmählich, kann aber auch sehr schnell vor sich gehen. Die Muskeln bekommen dann wieder eine erhöhte Spannung, die Sehnenreflexe kehren wieder, sind sogar anfangs oft vorübergehend gesteigert. In manchen Fällen tritt jedoch eine Besserung des Zustandes nicht mehr auf. Die Muskeln behalten dann ihre Weichheit und verfallen bald der Atrophie, die sehr hohe Grade annehmen kann. Wir haben das Endstadium der Krankheit vor uns, in dem infolge der Muskelentartung schwere Deformitäten und Wachstumsanomalien mit sekundären Veränderungen am Knochen- und Gelenkapparat (Skoliosen usw.) entstehen, die uns von *Charcot*, *Erb*, *Heine* u. a. so trefflich geschildert sind. Die Gliedmaßen, die von diesen schwersten Folgeerscheinungen der Krankheit betroffen sind, bestehen vielfach nur noch aus Haut und Knochen; die Haut ist zyanotisch und kalt und zeigt oft geringgradige Ödeme.

Atypische Formen.

Die bulbäre oder pontine Form der epidemischen Kinderlähmung läßt neben den bisher beschriebenen spinalen Erscheinungen, oder diese klinisch in den Hintergrund drängend, Hirnnervenlähmungen erkennen, die häufig leichterer Art und vorübergehend sind, mitunter aber auch zum Tode der Kranken führen. Die Lähmungen können einen fortschreitenden Verlauf unter dem Bilde der *Landry*schen Paralyse annehmen, indem sie von den Beinen auf die Rumpfmuskulatur, dann auf die Arme und die Halsmuskeln übergreifen und schließlich zu bulbären Symptomen von Gehirnnerven (Fazialisparese, Augenmuskel-, Hypoglossuslähmungen usw.), vor allem aber zur Schädigung des Respirationszentrums führen. Solche Kranke gehen unter dyspnoischen Erscheinungen, oft nach Eintritt von *Cheyne-Stokes*schem Atmen, meist am 3.—4. Tage zugrunde (*Jochmann*). Auch absteigende Lähmungen kommen in selteneren Fällen vor. Alleinige Hirnnervenlähmungen, die bei sorgfältiger Beobachtung der Kranken in manchen Epidemien sehr häufig sind, geben fast stets eine gute Prognose.

Als enzephalitische Form rechnet *Strümpell* zur epidemischen Kinderlähmung eine Erkrankung, die mit Fieber, Erbrechen und Krämpfen beginnt und bei der sich spastische Lähmungen einer Körperhälfte, einer Extremität oder des Gesichtes einstellen. Es ist aber noch nicht sicher erwiesen, ob diese Krankheit wirklich mit der *Heine-Medin*schen Poliomyelitis anterior ätiologisch identisch ist.

Abortive Fälle.

In allen Epidemien gibt es nun neben den typischen Krankheitsfällen **abortive Formen** in größerer Zahl. Diesen Erkrankungen, die zuerst von *Wickman* richtig erkannt wurden, kommt natürlich epidemiologisch eine besondere Bedeutung zu. Bei sorgfältiger klinischer Untersuchung werden sehr häufig in Familien, in denen ein Kind in typischer Weise mit Lähmungen erkrankt, bei Geschwistern fieberhafte Erkrankungen festgestellt, die die früher beschriebenen Vorläufererscheinungen in allen ihren Eigenarten mehr oder weniger deutlich erkennen lassen, die dann aber ohne weitere Folgeerscheinungen zur Heilung kommen. Auch schnell vorübergehende Fazialislähmungen, die von weiteren Paresen nicht gefolgt werden, können wohl hierher gerechnet werden. Die Feststellung und richtige Deutung solcher abortiver Krankheitsfälle ist naturgemäß schwer und nur bei epidemischem Auf-

treten der Poliomyelitis und in der Umgebung typischer Fälle einigermaßen sicher begründet. Daß diese Formen aber tatsächlich ätiologisch der *Heine-Medin*schen Krankheit zuzurechnen sind, wird durch den Ausfall der serumdiagnostischen Reaktionen bewiesen, auf die später eingegangen werden soll. Nach *E. Müller* sollen die abortiven Fälle die typischen an Zahl übertreffen und bei Erwachsenen relativ häufiger zur Beobachtung kommen als bei Kindern.

Die Disposition zur akuten Poliomyelitis ist zweifellos am größten im Kindesalter, und zwar im frühen Kindesalter. Nach den Ermittlungen, die *E. Müller* während einer größeren Epidemie in Hessen-Nassau anstellte, entfielen $^9/_{10}$ aller Fälle auf die ersten 5 und mehr als $^3/_4$ aller Fälle auf die drei ersten Lebensjahre. Diese Erfahrungen wurden im allgemeinen auch bei anderen Epidemien bestätigt. Erwachsene werden sehr viel seltener befallen als Kinder, und auch dann meist nur in jugendlichen Jahren. Die Gründe für die Unterschiede der Empfänglichkeit der Menschen in verschiedenen Lebensaltern sind noch nicht näher bekannt.

Sporadische Fälle.

Kurz zu erwähnen sind hier noch die sog. **sporadischen Fälle** von Kinderlähmung, bei denen Infektionsquellen, wie sie eine Epidemie bietet, nicht feststellbar sind. In Analogie zu anderen Infektionskrankheiten, z. B. der epidemischen Genickstarre, müssen wir annehmen, daß die Infektionswege hier noch dunkel sind. Nur durch die Übertragung des spezifischen Virus kann die Krankheit entstehen. Das Vorkommen der soeben geschilderten abortiven Krankheitsfälle gibt leicht eine Erklärung dafür, daß die Fäden, die sich von einem Erkrankungsfall zum anderen spinnen, nur äußerst schwer verfolgbar sind.

Obduktionsbefund.

Die **pathologisch-anatomischen Befunde** lassen im Frühstadium der epidemischen Kinderlähmung (nach *E. Müller*) eine spezifische Form akuter disseminierter Erkrankung des Nervensystems erkennen, die unter geringer Beteiligung der Pia mit Vorliebe die graue Substanz des Rückenmarks zu befallen und mit schwerer, auch primärer Schädigung der motorischen Vorderhornganglienzellen und auffälligen „Neuronophagien“ daselbst einherzugehen pflegt. Die Ausbreitung der entzündlichen Infiltration mit ihren vorwiegend lymphozytären Elementen scheint besonders an den Lymphapparat des Nervensystems, vor allem an die Lymphräume gebunden zu sein, welche die Blutgefäße — Arterien sowohl wie Venen — umscheiden. Makroskopisch finden sich bei klarer, meist vermehrter Zerebrospinalflüssigkeit eine starke arterielle, venöse und kapilläre Hyperämie und die Zeichen erheblicher seröser Durchtränkung in dem ödematösen und von makroskopisch ausgesprochener Herderkrankung meist freien Rückenmark. Die graue Substanz ist besonders im Bereich der Vorderhörner gerötet und erscheint zum Teil „blutgesprenkelt“. Die Trennungslinie zwischen weißer und grauer Substanz ist infolge des Ödems gegen die Norm verwischt. Mitunter sind Hyperämie und Ödem in den bulbären Gebieten besonders ausgesprochen.

Nach dem charakteristischen mikroskopischen Befunde liegt in frischen Fällen in den oft sehr ungleichmäßig affizierten Vorderhörnern nicht nur eine Poliomyelitis anterior vor, sondern auch eine Poliomyelitis posterior. Diese Erkrankung der ganzen grauen Substanz pflegt in den Anschwellungen, und hier wiederum in der unteren bzw. in dem Lumbosakralmark am stärksten zu sein. Mit der vorherrschenden Poliomyelitis verbindet sich regelmäßig eine im mikroskopischen Bilde bald mehr diffuse, bald mehr herdförmige Leukomyelitis, und mit dieser Veränderung im Rückenmark gehen gleiche, wenn auch an Intensität meist geringere Prozesse im Bulbus und in einzelnen Teilen des Großhirns einher. Neben der „disseminierten Enzephalomyelitis“ bestehen kleinzellige entzündliche Infiltrationen der Pia; sie sind im Bereich des Lumbosakralmarks und an den vorderen Rückenmarkspartien, vor allem an der vorderen Fissur weitaus am stärksten. An der Rundzelleninfiltration beteiligen sich in erster Linie die Lymphozyten.

Die Frage, ob die Erkrankung der Ganglienzellen, welche Schwellungen, Abrundungen, Schrumpfungen und erst relativ spät Degenerationen ihres Kerns mit vorangehendem Chromatinverlust erkennen läßt, als sekundär auftretende oder als primäre aufzufassen ist, ist noch nicht sicher entschieden. *E. Müller* hält ebenso wie z. B. *Leiner* und *v. Wiesner* auf Grund der histologischen Untersuchungen die letztere, schon von *Charcot* vertretene Auffassung für die richtige und sieht den Prozeß demgemäß als einen parenchymatösen und interstitiellen an.

Im Reparationsstadium ist der Prozeß bei der spinalen Form mehr auf die Vorderhörner lokalisiert, im Endstadium zeigt sich in schweren Fällen eine deutliche „Atrophie der Vorderhörner" (*Prévert* und *Vulpian*), der sich auch die vorderen Wurzeln und zum Teil auch die an das Vorderhorn angrenzenden weißen Stränge anschließen.

Ätiologie und Tierversuche.

Wenn wir nun fragen, was über den **Erreger der Poliomyelitis acuta** bekannt ist, so muß zunächst betont werden, daß allen Bakterienbefunden, die mitgeteilt worden sind, eine ätiologische Bedeutung für die Krankheit nicht zukommt. Es sind namentlich Diplokokken, die im Rachensekret der Kranken (*Geirsvold*) oder in der Rückenmarksflüssigkeit (*Schultze* u. a.) gefunden wurden, als Erreger der *Heine-Medin*schen Krankheit hingestellt. Hier hat es sich aber zweifellos um Verunreinigungen, günstigenfalls um Mischinfektionserreger gehandelt. Eine der Poliomyelitis ähnliche Erkrankung ließ sich bei Tieren mit den Kulturen dieser Bakterien niemals hervorrufen. Die meisten Autoren, die einwandfrei arbeiteten, fanden die Zerebrospinalflüssigkeit, in der der Erreger am ehesten zu finden sein müßte, steril.

Einen wesentlichen Fortschritt in der ätiologischen Erforschung der Krankheit brachten die Versuche an Affen. Die Feststellung, daß die Poliomyelitis experimentell auf Affen übertragbar ist, verdanken wir den Untersuchungen *Landsteiners* und *Poppers*, deren Ergebnisse von *Knöpfelmacher* und dann von *P. Roemer*, *Flexner* und *Lewis*, *Landsteiner* und *Levaditi* sowie *Leiner* und *v. Wiesner* bestätigt und erweitert wurden. Wenn man Affen, namentlich anthropoiden, Aufschwemmungen von Gehirn oder Rückenmark eines an akuter Poliomyelitis gestorbenen Menschen intrazerebral, intravenös oder intraperitoneal injiziert, erkrankt das Tier nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 9 Tagen (unter Umständen aber auch bis zu 33 Tagen) in ganz ähnlicher Weise, wie wir es bei der Besprechung der menschlichen Infektion geschildert haben. Auch hier werden als Prodromalerscheinungen Erregbarkeit, Schwäche, Hyperästhesien, gastrointestinale Störungen usw. beobachtet, auch hier treten dann schlaffe Lähmungen der verschiedensten Art mit den charakteristischen Begleiterscheinungen auf (Fig. 179). Auch Hirnnerven-(Fazialis-)lähmungen kommen vor (Fig. 180), ebenso abortive Formen. Die Affenpoliomyelitis endet nach *P. Roemer* in etwa 76% der Fälle tödlich. Meist gehen die Tiere im Reparationsstadium zugrunde, bevor es zu typischen Atrophien kommt. Das Sektionsergebnis entspricht durchaus dem beim Menschen erhobenen. Man kann auf diese Weise durch Verimpfung des Zentralnervensystems kranker Tiere auf weitere Affen das Virus gewissermaßen in vivo fortzüchten.

Die Infektion der Affen gelingt, wenn man jüngere Tiere wählt und größere Mengen des infektiösen Materials verimpft, fast regelmäßig. Am sichersten wird sie bei intrazerebraler (subduraler) oder intraperitonealer Infektion erzielt — *Roemer* empfiehlt die Kombination beider —, aber auch die intravenöse und intraneurale, ja bei genügender

Menge und Virulenz des Impfstoffes sogar die subkutane Einspritzung führt zum Ziele. Die Verfütterung des Virus per os kann ebenfalls die Krankheit hervorrufen.

Außer den Affen sollen nach den Untersuchungen von *Krause* und *Meinicke* auch Kaninchen für die experimentelle Infektion empfänglich sein. Die meisten Autoren hatten aber keine oder keine typischen Erfolge und lehnten daher das Kaninchen als Versuchstier ab. Die Übertragung der Krankheit gelingt beim Kaninchen jedenfalls nicht mit derartiger Regelmäßigkeit und unter Eintritt eines so typischen

Fig. 179.



Alte Lähmung nach experimenteller Poliomyelitisinfektion. (Nach *Levaditi*.)



Fig. 180.



Linksseitige Fazialislähmung nach experimenteller Poliomyelitisinfektion. (Nach *Levaditi* und *Stanesco*.)

Krankheitsbildes und Sektionsbefundes wie beim Affen, so daß weitere Nachprüfungen notwendig sind. *Marks* gibt an, daß das Virus unter günstigen Bedingungen — Verwendung junger Tiere, intraperitoneale oder intravenöse Injektion genügend virulenten Materials usw. — auch Kaninchen infizieren kann und in ihnen passageweise fortzuimpfen ist. Beweisend ist beim Fehlen typischer Krankheitsbilder der Kaninchenversuch allerdings erst dann, wenn die Rückimpfung des Virus aus dem Kaninchen auf den Affen gelingt. Bei den Untersuchungen von *Marks* soll letztere erfolgreich gewesen sein. Nach den neueren Experimentalergebnissen von *Amoss* findet jedoch eine Vermehrung des Poliomyelitisvirus im Gehirn von Kaninchen nicht statt, vielmehr hält es sich darin nur etwa 4 Tage lang lebensfähig. Die Ergebnisse aller dieser Experimentalstudien sind also noch nicht eindeutig.

Für die Annahme, daß das Poliomyelitisvirus auf noch andere Tiere übertragbar sei, haben die bisherigen Versuche an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Hunden, Katzen, Ziegen, Schafen, Schweinen, Kälbern, Pferden, Gänsen, Tauben, Hühnern usw. keine Anhaltspunkte gebracht. Wenn von einzelnen Autoren (z. B. *Wickman, Krause, E. Müller*) mitgeteilt wurde, daß während menschlicher Poliomyelitisepidemien an einigen Stellen ein gehäuftes Sterben von Tieren (Kaninchen, Schweinen, Ziegen, Hunden, Hühnern) unter Lähmungserscheinungen beobachtet worden sei, so kann aus solchen immerhin seltenen Vorkommnissen nicht der Schluß gezogen werden, daß es sich hier um Infektionen mit den Erregern der *Heine-Medin*schen Krankheit gehandelt hat. Möglicherweise hat eine zufällige Häufung von Tierseuchen vorgelegen, die unter ähnlichen Krankheitsbildern verlaufen. Die mehrfach vertretene Anschauung, daß der Ratte eine besondere Bedeutung bei der Übertragung der akuten Poliomyelitis zukomme, wurde durch die Untersuchungen von *Amoss* und *Haselbauer* widerlegt. Diese Autoren konnten durch Versuche an Affen feststellen, daß sich das Virus im Rattengehirn nicht vermehrt, vielmehr spätestens nach 4 Tagen zugrunde geht.

Das eingehende Studium der experimentellen Affenpoliomyelitis hat zu weiteren Ergebnissen geführt, die uns in mancher Beziehung über die Natur des Krankheitsvirus und die Pathogenese der epidemischen Kinderlähmung wichtige Aufschlüsse gebracht haben.

Virusbefund beim Tier.

Was zunächst die **Fundorte der Erreger im kranken Tier** betrifft, so ist, wie schon erwähnt, das Virus in größter Menge im Zentralnervensystem vorhanden. Es ist sowohl im Rückenmark nachgewiesen wie in Medulla oblongata, Hirnrinde, Intervertebralganglien und im Bulbus des Nervus olfactorius. Von einer 5proz. Rückenmarksaufschwemmung ausgehend, erzielten *Leiner* und *v. Wiesner* noch positive Impfergebnisse bei Einspritzung von 0·2 *ccm* einer 100fachen Verdünnung. Blut und Zerebrospinalflüssigkeit erwies sich nur in vereinzelten Fällen bei der Verimpfung größerer Mengen als virushaltig. Meist erhält man hier ebenso wie beim kranken Menschen negative Resultate. Die inneren Organe der experimentell infizierten Affen (Milz, Nieren, Leber, Knochenmark, Pankreas, Darmschleimhaut usw.) enthalten die Krankheitserreger nicht. Dagegen wurden die Lymphdrüsen von verschiedenen Autoren übereinstimmend als infektiös befunden, und zwar besonders die zervikalen oder mesenterialen je nach ihrer Lage zur Infektionsstelle. Dieser Befund läßt in Verbindung mit anderweitigen Erfahrungen den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß das Virus auf dem Wege der Lymphbahnen fortgeleitet wird. Die wichtige Tatsache, daß auch mit zerriebener Nasen- und Pharynxschleimhaut sowie Tonsillenmasse der intrazerebral oder intraneural infizierten Affen die Krankheit verimpft werden kann, ist hierdurch auch erklärlich. *Landsteiner, Levaditi* und *Thomsen* fanden das Virus ferner in dem Nasenrachensekret der erkrankten Affen. Auf die Bedeutung, die diese Feststellungen und die analogen Untersuchungen beim kranken Menschen für die Erforschung der Pathogenese der epidemischen Poliomyelitis haben, werden wir später eingehen. Über die Dauer der Infektiosität des Rückenmarks und der anderen erwähnten Körpergewebe liegen größere Erfahrungen noch nicht vor. Es hat den Anschein, als ob das Virus sich unter Umständen lange Zeit im Körper in infektionstüchtigem Zustande halten kann. *Osgood* und *Lucas* wollen es in den Schleimhäuten der oberen Luftwege fast 6 Monate nach der Infektion nachgewiesen haben.

Filtrierbarkeit des Virus.

Durch die Versuche an Affen wurde weiterhin einwandfrei festgestellt, daß das **Virus der Poliomyelitis filtrierbar** ist (*Flexner* und

Lewis, Landsteiner und *Levaditi).* Mit Organzerreibungen, die durch Berkefeld-, Chamberland- und ähnliche Filter geschickt sind, lassen sich ebenso positive Impferfolge erzielen, wie mit unfiltrierten. Es tritt nur insofern eine Änderung der Ergebnisse ein, als die Inkubationsdauer der Krankheit bei Verimpfung der filtrierten Zerreibungen länger ist als bei Einspritzung unfiltrierten Materials.

Die Filtrierbarkeit ist schon ein Beweis dafür, daß der Erreger der Kinderlähmung äußerst klein ist. Trotz der größten Bemühungen ist es noch nicht gelungen, über seine Morphologie sichere Aufschlüsse zu gewinnen.

Kulturversuche.

Ebenso boten die **Kulturversuche** große Schwierigkeiten. Bei den wolkigen Trübungen, die *Flexner, Lewis* und *Levaditi* in Serumbouillon auftreten sahen, die sie mit infektiösem Rückenmark beimpft hatten, hat es sich anscheinend um eine Proteinfällung gehandelt. Jedenfalls gelang es mit weiteren „Kulturen“, die aus diesen getrübten Originalröhrchen angelegt wurden, nicht, die Krankheit auf Affen zu übertragen.

Die Kultur scheint aber später *Flexner* und *Noguchi* und neuerdings *Smillie* geglückt zu sein, die Gehirnstückchen von Poliomyelitisleichen in Aszitesröhrchen einsäten, die mit einem Stückchen steriler normaler Kaninchenniere beschickt und nach der Beimpfung mit sterilem Paraffin überschichtet wurden. Nach 5tägiger Bebrütung dieser Röhrchen bei 37° zeigte sich ein charakteristisches Anaërobenwachstum, das zunächst in Form einer Opaleszenz und zarten Trübung um die Gehirnstückchen herum erkennbar war und sich dann allmählich nach oben ausdehnte bis zu einer gewissen Grenze, wo das Vorhandensein von Sauerstoff die weitere Entwicklung hemmte. Diese Kulturen ließen sich auf weitere Röhrchen serienweise überimpfen, und auch mit späteren Kulturgenerationen konnten mehrfach, aber keineswegs immer, Affen experimentell infiziert werden.

Dem an sich berechtigten Einwand, daß bei der außerordentlich geringen Menge virulenten Materials, das zur Infektion von Affen oft ausreicht, hier vielleicht nur eine Weiterübertragung der in das Originalröhrchen eingesäten Virusmenge von Röhrchen zu Röhrchen, also eine Verdünnung, nicht aber eine Vermehrung vorgelegen haben könnte, begegnen die Autoren mit dem Hinweis darauf, daß die Pathogenität der Passagekulturen sehr verschieden war, aber keineswegs die ersten aus dem Originalmaterial gewonnenen Kulturen immer bessere Impferfolge ergeben hätten als die späteren Serien der Kultur. Bei dem von Anfang an sehr verschiedenen Pathogenitätsgrad der einzelnen Virusstämme können einzelne sehr bald — schon in der zweiten Passage — für das Tier avirulent sein, andere aber in einer größeren Reihe von Kulturpassagen ihre Pathogenität unverändert bewahren.

In ihren Kulturen sahen *Flexner* und *Noguchi* nach Anwendung der Giemsafärbung kleinste globoide Körperchen von runder Form und blaß-rotvioletter Farbe, die in kurzen Kettenpaaren und -konglomeraten zusammenhingen und oft von einem schwach- oder ungefärbten Hof umgeben waren. Die einzelnen Individuen wiesen einen Durchmesser von 0·16—0·3 μ auf. Auf festen Nährböden gewachsene Kulturen sollen diese Kettenbildung nicht zeigen. Diese beschriebenen Gebilde waren Gram-positiv. Auch andere Autoren haben derartige kleine runde Körperchen gesehen, auch in Berkefeldfiltraten von Emulsionen virulenten Markes und bei Anwendung der Dunkelfeldbeleuchtung oder der *Löffler*schen Geißelfärbung. *Leiner* und *v. Wiesner* aber konnten sich von der Richtigkeit und ätiologischen Bedeutung dieser Angaben nicht

überzeugen, zumal sie ähnliche Gebilde auch in normalem Rückenmark festgestellt haben wollen. Es bedarf also noch eingehender Nachprüfungen, bevor die Frage der Morphologie und Züchtung der Poliomyelitiserreger als endgültig gelöst angesehen werden kann.

Einschlüsse.

Zu erwähnen sind hier noch die eigenartigen **Einschlüsse,** die *Bonhoff* im Kern der Gliazellen fand, als er Rückenmarks- und Gehirnschnitte von Leichen Poliomyelitiskranker nach der von *Lentz* modifizierten *Mann*schen Methode (s. S. 1147) färbte. Es handelte sich um durchschnittlich 2 μ im Durchmesser große, meist rundliche oder eiförmige Gebilde mit hellerem Hof, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den *Negri*schen Körperchen bei Lyssa aufwiesen. *Walter* beschrieb ähnliche Einschlüsse in den Ganglienzellen. Weitere Bestätigungen dieser Befunde sind nicht bekannt geworden.

Resistenz des Virus.

Über die **Resistenz** des Poliomyelitisvirus haben die Prüfungen der infektiösen Filtrate ebenfalls schon einigen Aufschluß gegeben. Es wurde festgestellt, daß Temperaturen von 50—55° C in 1/2—1 Stunde die Infektiosität vernichten, daß aber Kälte das Virus nicht schädigt. Temperaturen von —10 bis —15° C sind sogar besonders geeignet zur Konservierung und Virulenzerhaltung. Der Eintrocknung widersteht das Virus nach den Versuchen von *Roemer* und *Joseph* u. a. 20—30 Tage lang. Über die Wirkung chemischer Desinfektionsmittel liegen erst spärliche Untersuchungsergebnisse vor: Kaliumpermanganat tötete die Poliomyelitiserreger in 1proz. Lösung bei 1stündiger Einwirkung ab, ebenso 1proz. Wasserstoffsuperoxydlösung.

Pathogenese.

Welche Erfahrungen lassen sich nun aus den Ergebnissen der Affenversuche und den pathologisch-anatomischen Befunden für die **Pathogenese der epidemischen Poliomyelitis des Menschen** ableiten? Wir müssen annehmen, daß die oberen Luftwege und vielleicht auch der Magendarmkanal die Eintrittspforte der Krankheitserreger bilden, und daß die letzteren von hier aus bei Personen, die für die Krankheit disponiert sind, hämatogen oder — wahrscheinlicher — auf dem Wege der die Nerven begleitenden Lymphgefäße in die weichen Häute des Rückenmarks vordringen. Die Bedeutung dieses Infektionsweges läßt sich im Affenexperiment in verschiedenster Weise zeigen: impft man das Virus in einen Extremitätennerv, so erkrankt das infizierte Glied meist zuerst (*Flexner* und *Lewis* u. a.); bindet man nach der Infektion den betreffenden Nerven (z. B. den Nervus ischiadicus) proximal ab, so bleibt die Erkrankung aus. Ist das Virus in das Rückenmark gelangt, so erfolgt die Infektion entweder direkt durch Übergreifen vom peripheren Nerven aus auf die vorderen Wurzeln und Vorderhornganglienzellen oder indirekt durch Vermittlung der Pia. Im Rückenmark verbreitet sich das Virus hauptsächlich durch die Lymphscheiden der Gefäße; die Prädisposition der motorischen Ganglienzellen ist wohl auf seine besondere Affinität zu diesen zurückzuführen. Das Virus geht an die Zellen heran, schädigt sie, und bald darauf treten in der Umgebung Leukozyten (Neuronophagen) auf, die die lädierten Ganglienzellen annagen und zum Verschwinden bringen. Ein anderer Teil der Ganglienzellen geht unter der Einwirkung schwerer interstitieller Veränderungen sekundär zugrunde (*Jochmann*). Die gesunde Nasenschleimhaut scheint

als Schutzorgan gegenüber der Poliomyelitisinfektion eine wichtige Rolle zu spielen. Wie nämlich *Flexner* und *Amoss* zeigen konnten, gelingt es bei Affen nur in einem kleinem Prozentsatz der Versuche, durch nasale Applikation des Virus eine Infektion zu bewirken.

Epidemiologie.

Die **Epidemiologie** der Krankheit birgt einstweilen noch manche Rätsel in sich. Die schon von *Wickman* vertretene Auffassung, daß die infektiöse Poliomyelitis nur direkt oder indirekt von Person zu Person übertragen wird, ist durch die genauen epidemiologischen Ermittlungen der neueren Zeit nach mancher Richtung hin gestützt worden und wird heute wohl von der Mehrzahl der Forscher als richtig anerkannt. Namentlich in kleineren Epidemien auf dem Lande oder in kleinen Städten, wo sich die Fäden zwischen den einzelnen Krankheitsfällen besser verfolgen lassen als in Großstädten, ist ein Zusammenhang der einzelnen, örtlich mitunter weit getrennten Erkrankungen oft sehr deutlich zu erkennen. Es erkranken in kurzer Zeit mehrere Kinder in einem Hause oder in Familien, die zwar getrennt wohnen, aber miteinander in Verkehr stehen oder durch gemeinsame Lieferanten usw. indirekt zueinander in Beziehung kommen. Bei größerer Ausdehnung der Krankheitsfälle lassen sich solche Gruppenerkrankungen manchmal als getrennte Herde der weiteren Ausbreitung feststellen. Die Krankheit befällt dann in Städten meist bestimmte Straßen oder Bezirke, in den Provinzen nur einzelne Ortschaften, während andere, oft dicht benachbarte Orte verschont bleiben. Die Verkehrsbeziehungen spielen bei weiterem Umsichgreifen der Krankheit natürlich eine wichtige Rolle, lassen sich aber in der Regel nur in kleinen Verhältnissen einigermaßen sicher übersehen.

Die epidemiologischen Erfahrungen machen es wahrscheinlich, daß der Krankheitsstoff in der Regel nicht durch direkten Kontakt von einem kranken Kinde auf das andere übertragen wird — wenn dies auch sicherlich vorkommen wird —, sondern häufiger durch gesunde Menschen (Erwachsene) als **Zwischenträger.** Wiederholt wurde mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit festgestellt, daß nach dem Besuch erwachsener Verwandter oder Bekannter, die sich vorübergehend in einer von Poliomyelitis befallenen Stadt aufgehalten hatten, die Krankheit bei Kindern einer Familie ausbrach, in deren Wohnort jahrzehntelang ähnliche Krankheitsfälle nicht beobachtet waren. Nicht immer sind die ersten Fälle nach der Einschleppung des Infektionsstoffes typisch. Man wird oft erst dann den richtigen Zusammenhang erkennen, wenn man den früher beschriebenen atypischen und abortiven Fällen sorgfältig nachgeht. *E. Müller* fand bei der Epidemie in Hessen-Nassau die Morbidität bei der seßhaften, rein bäuerlichen Bevölkerung sehr gering, auffällig groß jedoch bei Gewerben, bei denen die Väter oder andere Familienangehörige entweder selbst in infizierte Gegenden kamen oder einen lebhaften Verkehr mit auswärtigen Personen in ihrem eigenen Hause hatten (Gastwirte, Kutscher, Schuhmacher, Landbriefträger usw.). Es hat den Anschein, daß sich das Poliomyelitisvirus bei den gesunden Zwischenträgern ziemlich lange in infektionsfähigem Zustande erhält. Wahrscheinlich beherbergen sie es in ihrem Rachenschleim und übertragen es gelegentlich auf empfängliche Individuen auf dem Wege der Tröpfcheninfektion. Daß die Schleimhäute der oberen

Luftwege, die wir als mutmaßlich wichtigste Eintrittspforten des Virus bezeichnet haben, auch als Ausscheidungsstätten der Erreger anzusehen sind, lehren die Versuche bei intrazerebral infizierten Affen, bei denen sich später der Rachenschleim als infektiös erwies.

Wo plötzlich aufgetretene Epidemien auf die Einschleppung virulenten Infektionsstoffes aus Gegenden, in denen die Krankheit herrscht, nicht zurückgeführt werden können, bleibt nur die Annahme übrig, daß die Häufung der Krankheitsfälle von einem sporadischen Krankheitsfall ausging, der wegen leichten Verlaufes unbeachtet blieb und bisher weitere Infektionen nicht verursachte. Über die Gründe, die in solchem Falle zu einem plötzlichen Seuchenausbruch führen, wissen wir vorläufig nichts. Es können Umstände sein, die entweder die Infektiosität des Virus erhöhen oder aber die Empfänglichkeit der Menschen steigern. Bei der epidemischen Genickstarre liegen die Verhältnisse ja ähnlich. Wir können aber bei der epidemischen Kinderlähmung nicht wie dort die Häufigkeit katarrhalischer Erkrankungen für die Häufung der Krankheitsfälle verantwortlich machen, denn die Kinderlähmung tritt in epidemischer Form nach unseren bisherigen Erfahrungen vorwiegend in den Sommer- und Herbstmonaten auf, nicht aber im Winter und im Frühjahr.

Daß die Krankheit auf anderem Wege als durch Kontakt übertragen wird, ist unwahrscheinlich. Man hat vielfach eine Übertragung durch Nahrungsmittel angenommen, aber strikte Beweise für diese Annahme nicht erbringen können. Gegen die Verbreitung durch Kuhmilch spricht, wie *E. Müller* mit Recht betont, schon die Tatsache, daß häufig auch Brustkinder erkranken. Wo gehäufte Erkrankungen in Familien auftraten, die eine gemeinsame Milchbezugsquelle haben, liegt der Gedanke ebenso nahe, die Person des Überbringers als Zwischenträger anzusehen. Für die Möglichkeit einer Krankheitsübertragung durch Wasser liegen ebensowenig sichere Anhaltspunkte vor wie für die Bedeutung tierischer Zwischenwirte. Daß Ungeziefer hier keine ätiologische Rolle spielt, geht schon daraus hervor, daß in städtischen Epidemien die Kinder der bestsituierten Familien ebenso erkranken wie die der armen Bevölkerung. Die von den Gegnern der Kontaktinfektion hervorgehobene Erfahrungstatsache, daß Krankenhausepidemien bisher kaum bekannt geworden sind, läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß die Kinder in der Regel erst in einem späteren Krankheitsstadium in das Krankenhaus aufgenommen werden, wo die Zeit der größten Infektiosität wahrscheinlich schon vorüber ist. Die Bemühungen, Spontaninfektionen bei Affen zustande zu bringen, die mit kranken Tieren im gleichen Käfig gehalten wurden, sind übrigens auch vergeblich gewesen.

Die großen Unterschiede, die sich in den Erscheinungen und im Verlauf bei den einzelnen Epidemien der Kinderlähmung zeigen und die viel auffälliger sind als bei den meisten anderen Infektionskrankheiten, können wir uns noch nicht erklären. Die Verschiedenheit in den Vorläufererscheinungen — hier Anginen und Bronchitiden, dort gastrointestinale Störungen — und in Art, Sitz und Häufigkeit der Lähmungen könnten im Verein mit den Ergebnissen der Affenversuche zu der Annahme führen, daß sie durch verschiedene Eintrittspforten der Erreger bedingt würden. Aber sichere Anhaltspunkte fehlen uns hier noch. Möglicherweise spielen Virulenz- und Qualitätsunterschiede des Virus eine bedeutungsvolle Rolle, vielleicht auch die Art von Mischinfektionen, die wir noch nicht übersehen können.

Die Morbidität ist bei den einzelnen Epidemien ebenso verschieden wie die Mortalität. Während z. B. in der Epidemie in Hessen-Nassau nach *E. Müller* nur 0·005 Proz. der Bevölkerung befallen wurden,

sah *Wickman* in einem schwedischen Ort etwa 10% der Einwohner erkranken. Die Sterblichkeit schwankte bei den Epidemien in Deutschland und Österreich bei den mit Lähmung einhergehenden Fällen zwischen etwa 11 und 16%. *Wickman* stellte jedoch in einem beschränkten Krankheitsherd bei besonders bösartigem Verlauf eine Mortalität von 42·3% fest. Bei Erwachsenen nimmt die Poliomyelitis viel häufiger einen tödlichen Verlauf als bei Kindern.

Diagnose.

Die **Diagnose** der Krankheit ist zu Epidemiezeiten nicht schwer zu stellen, wenn es sich um Lähmungsfälle oder um typische Vorläufererscheinungen in der Umgebung solcher handelt. Bei Fällen mit ausgesprochen meningitischen Symptomen wird die Differentialdiagnose gegen epidemische Genickstarre durch das Ergebnis der Lumbalpunktion geklärt werden. Diese ergibt bei Zerebrospinalmeningitis einen trüben Liquor mit zahlreichen Leukozyten und Meningokokken, bei Kinderlähmung einen klaren Liquor mit spärlichen Lymphozyten. Bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis, bei der ein fast gleicher Liquorbefund vorliegt, wird nach Tuberkelbazillen zu fahnden sein.

Daß das Affenexperiment bei der Feststellung unklarer Krankheitsfälle, namentlich abortiver und sporadischer Erkrankungen, ausgezeichnete Dienste leisten kann, steht fest. Leider ist es aber nur in seltenen Fällen anwendbar. Es steht jedoch zu hoffen, daß der ätiologischen Diagnose mit dem Fortschreiten der Forschung auch bei dieser Krankheit immer weitere Aussichten eröffnet werden.

Immunität.

Bei Affen, die eine experimentell erzeugte Poliomyelitis überstanden haben, bildet sich eine langdauernde **Immunität** aus. Es gelingt später selbst mit großen Dosen hochvirulenten Materials nicht, solche Tiere von neuem zu infizieren. Man ist demnach wohl zu der Annahme berechtigt, daß auch beim Menschen das Überstehen der Krankheit einen wirksamen Schutz verleiht. Direkte Beweise hierfür aus der Praxis liegen allerdings bei der relativen Seltenheit der Kinderlähmung bisher nicht vor.

Die Immunität ist auf spezifische Antikörper zurückzuführen, die das Virus zu paralysieren imstande sind. Wenn man eine beim Kontrolltier hochpathogene Gehirnemulsion mit dem Serum eines Immunaffen vermischt und die Mischung nach längerem Kontakt einem gesunden Affen intrazerebral einspritzt, erkrankt dieses Tier nicht. Diese Tatsache wurde übereinstimmend von *Roemer*, *Landsteiner* und *Levaditi*, *Leiner* und *v. Wiesner*, *Flexner* und *Lewis* festgestellt. Serum normaler Affen und ebenso Serum von Tieren, die für die Poliomyelitisinfektion unempfänglich sind, übt die gleiche Wirkung nicht aus. Es ist also bewiesen, daß die erworbene Immunität dem Serum jene spezifische Eigenschaft verleiht.

Es gelingt auch, Affen aktiv zu immunisieren durch Einspritzung von virulentem Mark, das vorher vorsichtig getrocknet (*Landsteiner* und *Levaditi*) oder durch Erhitzung oder durch chemische Mittel abgetötet ist. Ferner ist auch eine Simultanimpfung mit Immunserum und vollvirulentem Mark wirksam.

Serumdiagnostik.

Für die Poliomyelitis des Menschen werden sich die bei der Immunisierung von Affen gewonnenen Erfahrungen vielleicht auch verwerten lassen. Zunächst liegt der Gedanke nahe, die Immunkörper

des Rekonvaleszentenblutes zu einer **Serumdiagnose** heranzuziehen. Wenn das Serum eines Kindes, das gelegentlich einer Poliomyelitisepidemie in atypischer, aber verdächtiger Weise erkrankt war, mit der Rückenmarksemulsion eines an der Krankheit verendeten Affen vermischt, diese Markaufschwemmung ihrer Infektiosität beraubt, kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß die Krankheit des Kindes der epidemischen Kinderlähmung zuzurechnen ist. Zur Klärung mancher klinischen und epidemiologischen Streitfragen können solche Untersuchungen mit Vorteil herangezogen werden, für die praktische Diagnostik sind sie aber einstweilen nicht von großer Bedeutung, weil diese Versuche sehr kostspielig und umständlich sind, ein virulentes Krankheitsmaterial von Affen erfordern, und weil zudem die Antikörper im Blute des Kranken erst ziemlich spät — einige Wochen nach der Infektion — auftreten und somit eine Frühdiagnose, die besonders wünschenswert wäre, nicht ermöglichen.

Schutzimpfung und Serumtherapie.

Ob sich in analoger Weise wie bei der Lyssa eine **Schutzimpfung** für bedrohte Menschen durch planmäßige Vorbehandlung mit zunächst abgeschwächter und später allmählich virulenterer Markaufschwemmung infizierter Tiere erreichen läßt, mag dahingestellt bleiben. Die Möglichkeit, ein solches Verfahren zu finden, muß theoretisch zugegeben werden. In der Praxis liegen hier die Dinge aber deshalb für die Poliomyelitis viel ungünstiger wie für die Tollwut, weil die Inkubationszeit der ersteren wesentlich kürzer ist und deshalb zur Erzielung einer sicher wirksamen aktiven Immunität nicht die gleiche Zeit zur Verfügung steht, wie während der langen Inkubationsdauer der Lyssa. Zudem ist die Zeit der wahrscheinlichen Infektion bei der Lyssa meist sicher festzustellen. Bei der Kinderlähmung könnte man zu einer solchen, in ihren praktischen Erfolgen noch nicht erprobten Schutzimpfung nur beim Umsichgreifen einer Epidemie bei besonders gefährdeten Altersklassen greifen, aber niemals sicher sein, ob man nicht zu spät kommt.

Eine wirksame **Serumtherapie** der Poliomyelitis gibt es bisher nicht. Die Versuche der Verwendung des Serums aktiv immunisierter Affen haben ebensowenig günstige Erfolge gezeitigt wie die Einspritzung menschlichen Rekonvaleszentenserums. Es hat den Anschein, als ob die Immunsubstanzen in zu geringer Konzentration in dem Serum enthalten sind, um die Krankheit beeinflussen zu können. Auch chemotherapeutische Mittel, die zuverlässig sind, kennen wir bisher nicht.

Bekämpfung.

Die **Bekämpfung und Verhütung** der epidemischen Poliomyelitis würde wesentlich erleichtert werden, wenn die Krankheit dauernd unter die meldepflichtigen Infektionen aufgenommen würde *(E. Müller)*. Jetzt wird die **Anzeigepflicht** nur in den einzelnen Provinzen angeordnet, wenn die Gefahr einer größeren Epidemie droht. Es würden auf diese Weise vielleicht die sporadischen Fälle vollzähliger als jetzt zur Kenntnis der Medizinalbehörden kommen, und die Ärzte würden überhaupt mehr auf diese so folgenschwere Infektionskrankheit hingewiesen werden.

Alle Kranken sind unbedingt abzusondern, so lange sie Fieber haben. Ihre Entleerungen, namentlich auch das Sputum, sind fortlaufend zu desinfizieren, ebenso Bett- und Leibwäsche, besonders Taschentücher. Am Schluß der Krankheit oder bei der Überführung der Patienten

in das Krankenhaus ist die Wohnung ebenso zu desinfizieren, wie bei Tuberkulose, Genickstarre usw.

Die Umgebung der Kranken soll durch sorgsame Mundpflege, namentlich durch Gurgeln mit Wasserstoffsuperoxyd-, Kaliumpermanganat- oder Menthollösungen oder dgl. die Ansiedlung der Krankheitserreger nach Möglichkeit zu verhüten suchen. Geschwister und Angehörige von Poliomyelitiskranken sollten sich zum mindesten so lange vom Verkehr mit anderen Kindern und jugendlichen Personen zurückziehen (Schulbesuch, Kirchgang usw.), als sie im Inkubationsstadium sein könnten.

Literatur.

Landsteiner, Poliomyelitis acuta. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Heine, Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung. Stuttgart 1840. — Spinale Kinderlähmung (2. Aufl.), 1860.

Medin, Über eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung. Verhandl. des 10. internat. Kongr. Berlin 1890.

Krause und *Meinicke,* Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr., 1909 u. 1910.

P. Krause, Zur Kenntnis der westfälischen Epidemie von akuter Kinderlähmung. Ebenda, 1909.

E. Müller, Die epidemische Kinderlähmung. Handb. d. inn. Medizin, herausgegeben von *Mohr* und *Staehelin,* Bd. 1, Berlin, J. Springer. 1911. — Über die Frühstadien der spinalen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr., 1909. — Die Serodiagnose der epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr., 1911.

Grober, Die akute epidemische Kinderlähmung. Fortschr. d. Deutschen Klinik, 1910.

Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin, J. Springer, 1914.

Beneke, Über Poliomyelitis acuta. Münchener med. Wochenschr., 1910.

Bonhoff, Zur Ätiologie der *Heine-Medin*schen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr., 1910.

Erb, Poliomyelitis acuta superior. Deutsche med. Wochenschr., 1906. — Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten, 1875.

Flexner und *Lewis,* Journ. of Amer. Med. Assoc., 1909 u. 1910. — Über experimentell erzeugte akute Poliomyelitis bei Affen und die Natur des Erregers. Münchener med. Wochenschr., 1910.

Leiner und *v. Wiesner,* Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta. Wiener med. Wochenschr., 1910; Wiener klin. Wochenschr., 1909.

Levaditi und *Landsteiner,* La poliomyelite expérimentale. Compt. rend. Soc. biol. Paris 1910.

Roemer, Untersuchungen zur Ätiologie der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr., 1909 u. 1910. — Die epidemische Kinderlähmung. Berlin 1911.

Wickman, Studien über Poliomyelitis acuta. Arbeiten aus dem pathol. Inst. der Univ. Helsingfors. 1905. — Die akute Poliomyelitis bzw. *Heine-Medin*sche Krankheit. Berlin 1911.

Flexner und *Noguchi,* Kultivierung des Mikroorganismus der Poliomyelitis epidemica. Berliner klin. Wochenschr., 1913.

Flexner und *Amoss,* Experiments on the nasal route of infection in poliomyelitis. Journ. of exp. Med., Vol. 31, 1920.

Amoss, Survival of poliomyelitic virus in the brain of the rabbit. Journ. of exp. Med., Vol. 27, 1918.

Amoss und *Haselbauer,* The rat and poliomyelitis: an experimental study. Journ. of exp. Med., Vol. 28, 1918.

Smillie, Cultivation experiments on the globoid bodies of poliomyelitis. American Journal of exp. Med., Vol. 27, 1918.

63. VORLESUNG.

Pocken.

Die Pocken, auch „Blattern", mit wissenschaftlichem Namen „Variola" benannt, sind zweifellos schon in den ältesten Zeiten bekannt gewesen.

Geschichtliches.

Als ihre Heimat gilt das östliche Asien. Namentlich in China und in Indien hat die Seuche nach alten Überlieferungen schon in frühen Jahrhunderten große Opfer gefordert. Nach Europa scheinen die Blattern zum erstenmal um das Jahr 600 n. Chr. verschleppt zu sein. Sie herrschten hier zunächst in den südlichen Ländern und kamen erst im 15. Jahrhundert auch nach Deutschland. Überall, wo die Pocken auftraten, wurden sie zur Pandemie und forderten enorme Opfer. In Deutschland erreichten sie den Höhepunkt ihrer Ausbreitung im 18. Jahrhundert. Die Krankheit war damals so weit verbreitet, daß fast kein Kind das 10. Lebensjahr erreichte, ohne die Pocken durchgemacht zu haben *(Gins)*. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts waren in Preußen jährlich etwa 40000, im ganzen Reiche 70000 Todesfälle an Blattern zu verzeichnen. Als die Pocken von den Spaniern unter Cortez im 16. Jahrhundert nach Mexiko, wo sie bis dahin unbekannt waren, verschleppt wurden, kam es durch sie zu einem Aussterben der Bevölkerung in manchen Landesstrichen. Mehr als 3½ Millionen Menschen aller Altersklassen sollen glaubwürdigen Nachrichten zufolge damals von der Seuche dahingerafft worden sein. Derartige Verheerungen sind bei den Pocken beim ersten Auftreten in einem Lande nichts seltenes.

Heutzutage haben wir die Blattern infolge der wirksamen Schutzimpfungsmethode, die wir *Edward Jenner* verdanken, als Seuche in Deutschland und in allen Ländern, in denen der Impfzwang eingeführt ist, nicht mehr zu fürchten. Es kommt zwar häufig noch zu Einschleppungen des Virus nach Deutschland aus benachbarten Ländern, aber epidemische Ausbreitungen sind dank dem deutschen Reichsimpfgesetz nicht mehr möglich. Trotzdem ist das Studium der Pocken für den Arzt eines der interessantesten und wichtigsten Kapitel. Denn bei dieser Krankheit sind grundlegende Tatsachen über die künstliche Immunität und Schutzimpfung sowie über die Spezifizität der Infektion gewonnen worden, durch welche die späteren Arbeiten von *Pasteur* und *Koch* auf dem Immunisierungsgebiete angebahnt wurden.

Empfänglichkeit der Menschen und Tiere.

Die Blattern sind eine Krankheit, für die alle Menschen in hohem Grade empfänglich sind. Die schwarzen Rassen weisen für sie eine noch höhere Disposition auf als die weißen. Experimentell lassen sich mit dem in den Pockenpusteln enthaltenen Virus Rinder, Pferde, Esel, Kaninchen und einige Affenarten infizieren. Spontan kommen Pockenausschläge, die in ihrem Aussehen der menschlichen Variola in hohem

Grade ähnlich sind. bei Kühen (Cow-pox) und bei Pferden (Horse-pox) vor. Weiterhin gibt es pockenähnliche Erkrankungen bei Schweinen, Ziegen und Schafen. Die Pocken aller dieser Tierarten sind, wenn auch ihre gegenseitigen Beziehungen noch nicht völlig geklärt sind, untereinander anscheinend ätiologisch nahe verwandt. *Gins* nimmt auf Grund experimenteller Untersuchungen an, daß sie alle ursprünglich von der weitest verbreiteten Pockenart, den Menschenpocken, abstammen. Er konnte durch mehrere Passagen über die Kaninchenhaut echte Menschenpocken, Schweine-, Ziegen- und Schafpocken in Kuhpocken umzüchten. Die beim Geflügel vorkommenden pockenähnlichen Erkrankungen haben mit den eben erwähnten Pocken nichts zu tun: wir werden sie in einer späteren Vorlesung besprechen.

Kuhpocken.

Besonders bedeutungsvoll für die Erforschung der menschlichen Pockenerkrankung wurde das nähere Studium der **Kuhpocken** (Variola vaccina). *Jenner* zeigte, daß nicht nur die Übertragung des Virus auf den Menschen (Taf. **96**) gelingt, sondern daß es auch möglich ist, den Menschen durch Einverleibung des Kuhpockenkontagiums gegen das Virus der Variola humana wirksam zu immunisieren. Umgekehrt lassen sich mit menschlichem Pockenvirus unter geeigneten Maßnahmen bei Rindern Pocken erzeugen, die schon nach einer einzigen, höchstens aber nach zwei Passagen durch den Körper des Rindes so verändert werden, daß sie bei Rückübertragung auf den Menschen nicht Pocken, sondern Vakzinepusteln hervorrufen und diesen Charakter dauernd beibehalten. Es werden daher die Kuhpocken heute von vielen Autoren nicht als eine selbständige Krankheit, sondern als Abkömmlinge der menschlichen Pocken aufgefaßt.

Das gleiche gilt wohl von den relativ selten beobachteten pockenähnlichen Erkrankungen der Pferde, die den Kuhpocken ätiologisch anscheinend nahe verwandt, wenn nicht identisch sind. Jedenfalls ergibt die Impfung mit Variolavirus und Kuhpockenvirus bei Pferden ein den natürlichen Pferdepocken durchaus ähnliches Krankheitsbild, und bei der Rückimpfung auf das Rind entstehen wieder „Kuhpocken". Auf den Menschen übertragen, verleiht die Pferdepockenlymphe einen ähnlich wirksamen Schutz gegen die Blattern wie die Vakzine.

Durch die Übertragung auf den Körper des Rindes erfährt also das Pockenvirus eine derartige Abschwächung seiner Virulenz, daß es unmittelbar nur eine leichte Erkrankung beim Menschen auslöst, nichtsdestoweniger aber einen langdauernden Schutz gegen die Infektion mit hochvirulentem Virus der Variola humana verleiht.

Diese jetzt endgültig geklärte Frage hat lange Zeit zu erbitterten wissenschaftlichen Kämpfen geführt. Trotz der erfolgreichen Übertragung der menschlichen Variola auf Kühe, die zuerst dem bayrischen Arzt *Gassner* in Günzburg gelang und später von *Neumann* in Utrecht, *Billing* in Stockholm, *Mac Phail* in Baltimore und vielen anderen Autoren gleichfalls ausgeführt wurde, und obwohl überall die so gewonnene Variola-Vakzine mit Erfolg zur Impfung von Kindern benutzt worden war, gab es viele Ärzte, die an der Artverschiedenheit der Menschen- und Kuhpocken festhielten. In Frankreich sind auch heute noch zahlreiche Autoren Anhänger dieser dualistischen Auffassung.

Variola. *Krankheitsbild.*

Wenn wir in aller Kürze das **klinische Bild der Variola** skizzieren, so unterscheidet man je nach dem Verlaufe der Krankheit schwere Pocken, Variola vera genannt, und leichte Fälle, die als Variolois bezeichnet werden.

Fig. 1.



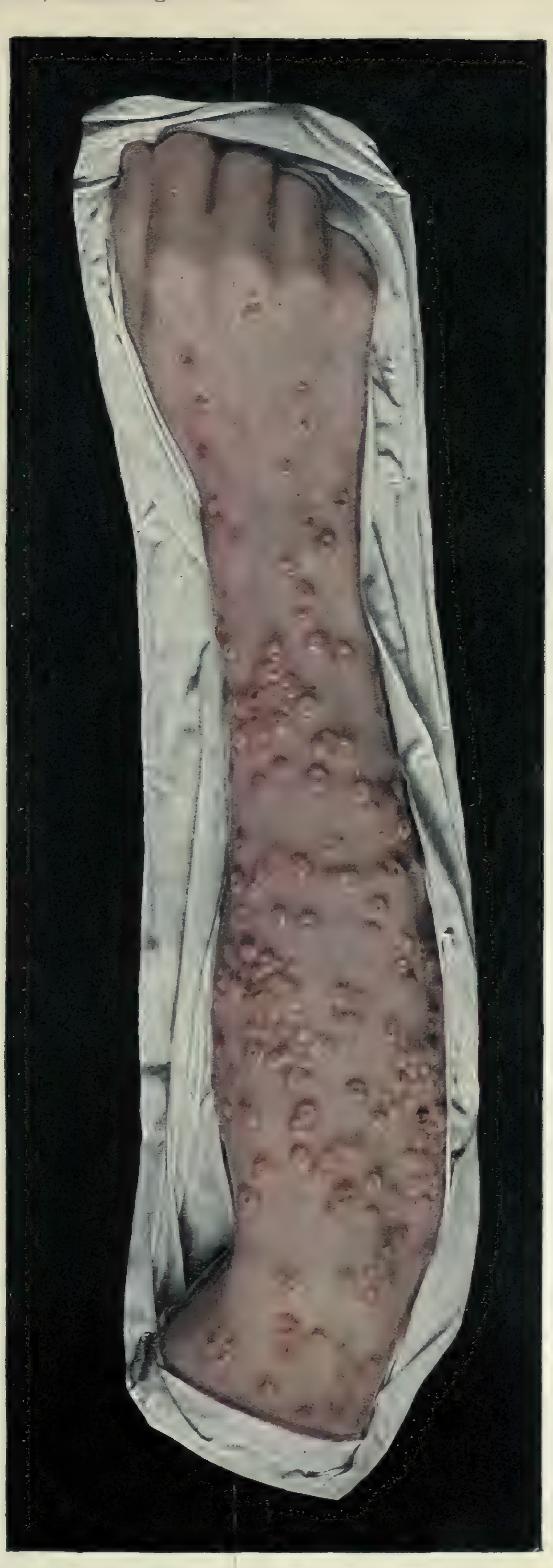
Spontane Infektion mit „Cow pox" an der Hand.

Fig. 2.



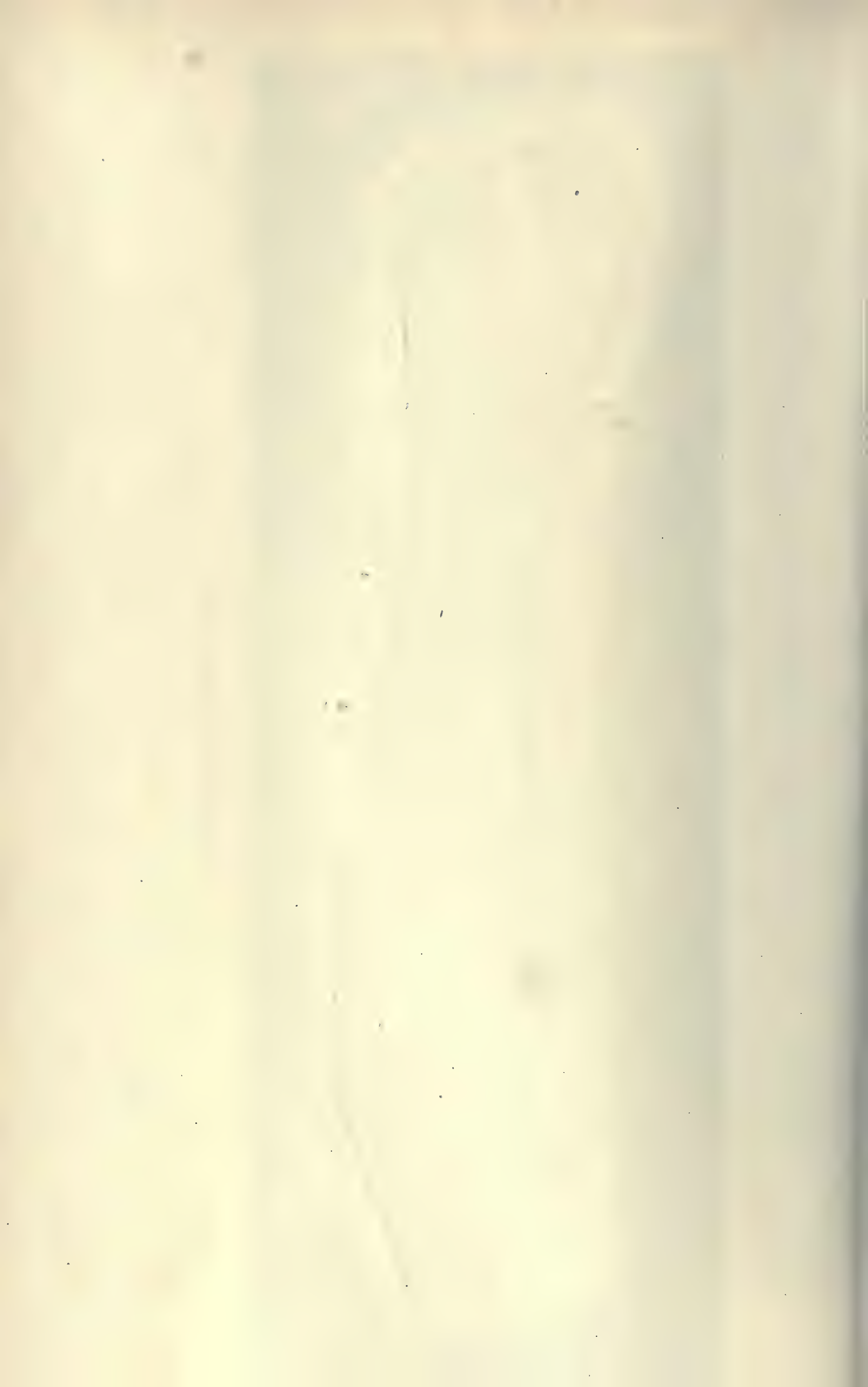
Die erste Impfung mit humanisierter „Cow pox".
Nach dem Originalwerke von *Jenner:* An Inquiry into the causes and effects of the Variolae vaccinae etc.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Variola vera.
(Aus *Jakobis* Atlas der Hautkrankheiten.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Die Krankheit beginnt nach einem meist 10—15tägigen, in schweren Fällen wohl auch kürzeren Inkubationsstadium, das, abgesehen von allgemeinem Unwohlsein, Kopf- und Kreuzschmerzen, meist keine charakteristischen Erscheinungen bietet. Es folgt sodann das Stadium der Prodrome, das in der Regel mit einem Schüttelfrost einsetzt. Die Patienten haben ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl, ziehende Schmerzen in den Gliedern und sind oft leicht benommen. Sehr häufig, in manchen Epidemien fast regelmäßig, tritt um diese Zeit unter Fieberausbruch ein Exanthem auf, das den bei Masern oder Scharlach vorkommenden Ausschlägen ähnlich ist und seinen Sitz namentlich am Unterbauch, an der Innenseite der Oberschenkel, am Rücken und an den Seitenflächen des Thorax hat. Am 3. oder 4. Krankheitstage kommt es dann, nachdem das Initialexanthem abgeblaßt ist, zum Ausbruch der eigentlichen Pockenpusteln. Auf einzelnen roten Flecken bilden sich anfangs Knötchen, dann Bläschen, die in der Mitte eine Delle aufweisen und zunächst mit einer wasserklaren, später allmählich eitrige Beschaffenheit annehmenden Flüssigkeit gefüllt sind (Taf. **97**). Die Blasen, die den Höhepunkt ihrer Entwicklung etwa am 9. Krankheitstage erreichen, bilden nicht einen einzigen Hohlraum, sondern sind durch feine Bälkchen in verschiedene Kammern geteilt. Beim Anstechen fällt die Blase daher nicht völlig zusammen. Wenn der Inhalt vereitert ist, kapselt sich die Pustel ab und es kommt zur Schorfbildung. Nach Abstoßung des Schorfes bleibt eine tiefliegende Narbe zurück.

Das Initialstadium geht mit meist sehr schweren Krankheitserscheinungen, Schüttelfrost und Fieber bis zu 40 oder 41° C, äußerst intensiven Kreuz- und Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Delirien, oft auch mit Krämpfen einher. Mit dem Beginn des Eruptionsstadiums lassen diese Symptome gewöhnlich etwas nach, das Fieber geht bis auf etwa 38° herunter. Nachdem aber die Pusteln völlig ausgebildet sind, tritt wieder eine wesentliche Verschlimmerung des Krankheitsbildes ein infolge einer Entzündung der die Pusteln umgebenden Haut oder Schleimhaut, die für die Kranken äußerst schmerzhaft ist. Dieses sekundäre, durch eingedrungene Bakterien (Staphylokokken und namentlich Streptokokken) bedingte Fieber wird auch als „Eiterfieber“ bezeichnet. Es ist häufig der Ausdruck einer septischen, von den Pusteln ausgegangenen Allgemeininfektion, der die Patienten schließlich erliegen.

Die Pusteln entwickeln sich besonders dicht im Gesicht (Taf. **98**, *Fig. 1*) und an den Händen; die Stellen, die vom Initialexanthem befallen waren, sind meist nur in geringem Grade mit Pusteln bedeckt. Aber nicht nur die äußere Haut ist der Sitz der Blasen, sondern auch die Schleimhaut des Mundes, des Rachens, des Kehlkopfes, der Trachea und des Ösophagus, ferner auch die des äußeren Gehörganges, der Tuba Eustachii und der Urethra. Nicht selten wird auch die Konjunktiva und Kornea befallen.

Bei günstigem Ausgang der Infektion fällt das Fieber etwa vom 12. Tage an lytisch ab, während die allgemeinen Erscheinungen allmählich geringer werden und die Eintrocknung der Pusteln und die Schorfabstoßung ihren Fortgang nehmen. In den schweren Fällen tritt unter hohem Anstieg des Fiebers und bedrohlichen Allgemeinsymptomen

der Tod ein. In diesen Fällen bieten meist auch die Pusteln ein besonderes Aussehen dar. Sie bleiben nicht isoliert, wie bei den leichten und mittelschweren Fällen, sondern konfluieren (Variolae confluentes), oder es erfolgen Blutungen in das Innere der Knötchen (Variolae haemorrhagicae, schwarze Pocken). Bei besonders schwerer Infektion kommt es mitunter überhaupt nicht zum Ausbruch von Pusteln; es werden dann nur Blutungen in die Haut und die Schleimhäute beobachtet, und der Tod erfolgt bereits in den ersten Krankheitstagen. Diese Form der Variola hat man auch Purpura variolosa genannt.

Variolois.

Außer dem bisher besprochenen typischen Krankheitsbilde kann die Variolainfektion, wie schon erwähnt, eine sehr leicht und atypisch verlaufende Erkrankung zur Folge haben, die man allgemein als **Variolois** bezeichnet. Ob es sich hier immer um eine besondere individuelle Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen das Pockengift handelt oder um eine geringe Virulenz des letzteren, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Als feststehend muß aber die Erfahrung gelten, daß an solchen rudimentären Formen der Pocken vorwiegend Personen erkranken, die sich schon, wenn auch vor langer Zeit, der Schutzpockenimpfung unterzogen haben, bei denen man also noch das Vorhandensein eines gewissen Schutzes annehmen kann. Zweifellos ist aber eine derartige künstlich erworbene Resistenz gegen das Virus nicht die einzige Ursache für den leichten Verlauf solcher Fälle. Es hat auch vor Einführung der Impfung nach den Schilderungen alter Pockenepidemien stets neben ausgesprochenen und schweren Erkrankungen solche leichte Fälle gegeben, und bei anderen Infektionen finden wir ja bekanntlich ein analoges Verhalten.

Die Variolois zeigt bei den einzelnen Fällen einen durchaus verschiedenen Verlauf. Die Perioden der Krankheit kann man meist nicht so deutlich voneinander abgrenzen, wie dies bei Variola vera der Fall ist. Einzelne Erscheinungen treten entweder gar nicht auf oder sind nur rudimentär vorhanden. Namentlich gilt dies von dem eigentlichen Pockenexanthem, das sich hier nur in geringer Ausdehnung zu entwickeln und, bevor es zur Bildung charakteristischer Bläschen kommt, schnell zurückzubilden pflegt. Oft lassen sich nur wenige unvollkommene und bald zur Verschorfung führende Pusteln im Gesicht oder auf dem Kopfe nachweisen. Die anfangs unter Umständen sehr hohe Körpertemperatur geht nach dem Erscheinen des Ausschlages zurück und bleibt dann meist dauernd normal. Zu einem eigentlichen Eiterfieber kommt es nicht; auch bleiben, da die Eiterung nicht in die Tiefe geht, keine auffallenden Narben zurück. Das Pockenexanthem kann bei den leichten atypischen Fällen auch vollständig fehlen. In analoger Weise, wie bei den ohne Ausschlagbildung verlaufenden Fällen anderer akuter Exantheme (Masern, Scharlach), spricht man dann von Variola sine exanthemate.

Die Sterblichkeit an Pocken ist je nach der Form der Erkrankungen in den einzelnen Epidemien sehr verschieden. Am Ende des 18. Jahrhunderts betrug die Mortalität bei Erwachsenen 22—16%, bei Kindern etwa 30%.

Über die Eintrittspforte des Pockenvirus wissen wir bis jetzt nichts Sicheres, jedoch sprechen viele klinische Beobachtungen dafür, daß die Aufnahme der Keime von den Schleimhäuten des Respirationstraktus oder von der Rachenhöhle aus erfolgt.

Komplikationen.

Als **Komplikationen** der Pocken treten zumeist Entzündungen der Luftwege in Erscheinung, schwere Bronchitiden, Pneumonien, manchmal mit Pleuritiden vergesellschaftet, ferner Gelenkentzündungen, Nephritis, Endo- und Perikarditis, Parotitis, Orchitis, schwerste Darmkatarrhe usw.

An die lokalen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute schließen sich oft Geschwürsbildungen an, die je nach ihrer Lage zu Hautgangrän, Otitis purulenta, Keratitis usw. führen können. Bei graviden Frauen tritt meist eine vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft ein. Die ausgestoßenen Früchte zeigen häufig sehr starke Blattern, ein Beweis dafür, daß das Pockenvirus die Plazenta passiert. Nicht selten bleiben nach schweren Blattern Geisteskrankheiten, Seh- und Hörstörungen, mitunter auch Lähmungen zurück. Auch äußerlich bleiben die „Geblatterten" für Lebenszeit gekennzeichnet.

Obduktionsbefunde.

Die **Obduktionsbefunde** bei den Leichen Pockenkranker sind naturgemäß je nach dem Krankheitsstadium, in dem der Tod erfolgte, sehr verschieden. Die bereits geschilderten Veränderungen der Haut und der Schleimhäute sind die wesentlichsten Befunde.

Die histologische Untersuchung (Taf. **99**, *Fig. 1 u. 2*) der Effloreszenzen läßt nach *Weigerts* Angaben erkennen, daß eine durch das Variolavirus hervorgerufene Koagulationsnekrose in den tieferen Epidermisschichten die Ursache der Pustelbildung ist. *Weigert* nimmt an, daß um diese Nekroseherde sich sekundär eine entzündliche Schwellung der benachbarten Gewebsteile bildet. Die Ergußbildung zwischen den nekrotischen Zellen ist mikroskopisch schon nachweisbar, ehe es zu einer bläschenförmigen Abhebung der oberen Epidermisschichten kommt. Wenn letzteres infolge der allmählichen Vermehrung der lymphatischen Flüssigkeit eingetreten ist, wird durch Zellstränge, die sich in dem Nekroseherd erhalten, eine Verbindung zwischen der Unterlage und der Decke der Blase geschaffen. Die Einsenkung in der Mitte des Pockenbläschens kommt wohl hauptsächlich durch die Zugwirkung zustande, die diese Zellstränge bei der weiteren Entwicklung der Effloreszenz ausüben. Der Entzündungsprozeß geht in den peripherischen Teilen noch weiter, wenn im Zentrum bereits ein gewisser Stillstand eingetreten ist. Die Zellstränge, die wohl mehr membranartig sind, sind auch der Grund dafür, daß das Bläschen im Innern aus mehreren Kammern besteht. Durch Einschmelzung der Zwischenwände im weiteren Verlauf des Prozesses wird das Bläschen später manchmal einkammerig. Die Trübung des anfangs rein serösen Inhaltes der Bläschen kommt durch allmähliche Einwanderung von Leukozyten zustande. Die eitrige Einschmelzung ist im wesentlichen auf die Wirkungen der sekundär von der Hautoberfläche einwandernden Staphylokokken und Streptokokken zurückzuführen. Wird bei der Eiterung auch der Papillarkörper in größerer Ausdehnung zerstört, so kommt es nach Abstoßung des Schorfes zur Bildung tiefer Narben. Bei Variola baemorrhagica sind Blutungen in das Innere des Bläschens nachweisbar. Die Purpura variolosa entsteht durch Auswanderung (Diapedese) der Erythrozyten durch die Wände der feinsten Blutgefäße in den durch das Variolavirus affizierten Hautgebieten. Eine Zerreißung der Gefäße findet nicht statt. Die Schleimhauteffloreszenzen bieten mutatis mutandis histologisch das gleiche Entstehungsbild wie die Blasen der Haut. Für Varizellen sind bei frühzeitiger Untersuchung die Riesenzellen besonders charakteristisch, die oft den ganzen Boden des Bläschens bilden.

Abgesehen von den soeben kurz skizzierten pathologisch-anatomischen Veränderungen an Haut und Schleimhäuten sind bei unkomplizierten, frühzeitig zum Tode führenden Pockenfällen charakteristische Obduktionsbefunde nicht zu erheben. An den Nieren sind im mikroskopischen Bilde Veränderungen, die als exsudativ-interstitielle, herdförmige Nephritis anzusprechen sind, besonders in der Markzone nachweisbar. Die Milz pflegt in mehr oder minder erheblichem Grade geschwollen zu sein, ist aber nicht zerreißlich wie bei Sepsis. Bei den hämorrhagischen Formen findet man oft auch größere oder kleinere Blutungen auf sonst nicht affizierten Schleimhäuten, auf den serösen Häuten und im Subkutangewebe; bei der Purpura variolosa fehlen auch nicht Blutungen in der Skelettmuskulatur, im Knochenmark, an der Dickdarmschleimhaut, an den Genitalschleimhäuten, ganz wie bei schwerer

hämorrhagischer Diathese. Sobald es zu einer ausgedehnten Vereiterung der Haut- und Schleimhautblasen gekommen ist, lassen sich auch in den Drüsen, unter Umständen auch in den inneren Organen Veränderungen nachweisen, die man sonst nach pyämischen Prozessen gewöhnlich findet. Parenchymatöse Degeneration der Nieren, der Leber usw. werden bei Personen, die in späteren Stadien der Krankheit erlagen, nur selten vermißt. Daß durch die mannigfachen Komplikationen und Folgezustände der Pocken auch das Sektionsergebnis wesentlich beeinflußt wird, bedarf nicht der Erwähnung; als für Variola charakteristisch können die durch sie bedingten Befunde nicht gelten.

Differentialdiagnose.

Die klinische **Differenzierung der Pocken** von Erkrankungen mit ähnlichen Exanthemen, namentlich Windpocken, ist unter Umständen schwierig, namentlich wenn es sich um Variolois bei Geimpften oder Revakzinierten handelt. Gerade diese Fälle haben aber große medizinalpolizeiliche Bedeutung. Man hat daher nach exakten und schnell arbeitenden Methoden der Pockendiagnostik gesucht. *Paul* hat dazu die Korneaimpfung der Kaninchen gewählt. Er verfolgte die Beobachtung von *Hückel* weiter, daß sich der mit Vakzine infizierte Teil der Kaninchenkornea nach Einlegen in Sublimatalkohol schneller trübt als der normale, und fand, daß die geimpfte Hornhaut eigenartige und charakteristische Veränderungen aufweist, die bei Verimpfung von Varizellenpustelinhalt nicht entstehen.

Dieses Verfahren, das ohne Heranziehen mikroskopischer Methoden die Pockendiagnostik mit Hilfe des Tierversuches ermöglicht, ist von *Gins* in ausgedehntem Maße auf Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit für die medizinalpolizeilichen Zwecke geprüft worden. *Gins* konnte bei Untersuchung des großen Materials, das dem Berliner Institut für Infektionskrankheiten zur Verfügung stand, feststellen, daß die *Paul*sche Methode, wenn der Versuch an der Kornea positive, typische Resultate ergibt, für Pocken beweisend ist, bei negativem Ausfall aber die klinische Diagnose und der Verdacht auf Pocken nicht erschüttert werden darf. *Ungermann* und *Zuelzer* sahen bei sicheren Pockenfällen in 82% positive, bei andersartigen Erkrankungen aber fast durchweg negative Resultate. Die Methode von *Paul* stellt also, wenn sie auch nicht in absolut zuverlässiger Weise die Differenzierung aller verdächtigen Erkrankungen ermöglicht, einen wesentlichen Fortschritt dar.

Die Technik des Versuches und sein Verlauf gestalten sich folgendermaßen:

Der Inhalt der verdächtigen Pusteln wird in dicker Schicht auf einem gereinigten Objektträger ausgestrichen und nach dem Antrocknen unfixiert zur Untersuchungsstelle eingesandt. Hier wird das angetrocknete Sekret mit einigen Tropfen 50proz. Glyzerins aufgenommen und die Lösung auf die Kornea eines Kaninchens aufgetragen, auf der vorher mit einer dünnen und scharfen Stahlnadel ein Gitterwerk von Kratzern angelegt war. Bei richtiger Ausführung sind die traumatischen Erscheinungen in der Regel nach 24 Stunden verschwunden. Wenn es sich um Pocken handelt, werden bei achtfacher Lupenvergrößerung nach etwa 48 Stunden bei klar bleibender Kornea an und zwischen den Kratzernarben kleinste, spitze Erhebungen von etwa 1 *mm* Durchmesser sichtbar. Wenn das Auge herausgenommen und in Sublimatalkohol eingelegt wird, entstehen nach 2—5 Minuten runde, milchweiße Trübungen von $^1/_2$—2 *mm* Durchmesser, die den Ansiedlungsstellen des Variolavirus entsprechen (Taf. 98, *Fig. 2*).

Ungermann und *Zuelzer* haben diese makroskopische Methode von *Paul* durch folgendes mikroskopisches Verfahren ergänzt, das die gleichen Resultate ergibt und auch zum Nachweis der *Guarnieri*schen Körperchen sehr geeignet ist.

Vor der Entnahme des Materials wird das kokainisierte Kaninchenauge, nachdem es aus der Orbita herausluxiert ist, mit Kochsalzlösung gut abgespritzt, um Eiterzellen, die den Epithelzellen anzuhaften pflegen, zu entfernen. Dann werden unter Lupenkontrolle mit einem kleinen stumpfen Skalpell mit scharfer, aber stumpfwinklig geschliffener Schneide unter mäßigem Druck kleine und größere Epithelfetzen abgeschabt, auf einem dem Auge fest angelegten Spatel gesammelt und, wenn eine genügende Menge beisammen ist, zur weiteren Präparation in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf Objektträgern verteilt. Die Kochsalzlösung, in der die Epithelgewebestückchen eingebracht werden, wird mit einer Kapillarpipette oder Fließpapier abgesogen und ein- oder mehrmals erneuert, um den Schleim zu entfernen, der das Bild der Zellen bei der Färbung trüben würde. Die Kochsalzlösung wird schließlich mit Filtrierpapier möglichst vollständig entfernt, jedoch ohne daß das Präparat dabei trocken werden darf. Nun wird ein Tröpfchen Farbe auf die Gewebsstückchen gebracht und diese darin möglichst fein zerzupft. Als Farblösungen erwiesen sich als am besten geeignet frisch hergestellte Gemische von 1 *ccm* 1proz. wässeriger Methylenblaulösung mit 6 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung oder eine Mischung von 1·5 *ccm* einer $^1/_4$proz. Brillantecht-Kresylblaulösung und 5 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung.

Von besonderer Wichtigkeit ist die möglichst feine und gleichmäßige Verteilung der Epithelzellen in der Farblösung. Unterbleibt sie, so ist das Bild, obwohl eine Überfärbung nur schwer eintritt, infolge einander überschneidender und verdeckender Zell- und Kernumrisse unklar. Die Zerteilung der Gewebsfetzen wird am sichersten unter der Präparierlupe mit feinen Präpariernadeln erzielt. Je kleinere Fetzchen bei der Präparation entstehen, um so bessere Bilder ergeben die Präparate, weil sich kleine Zellgruppen schneller und gleichmäßiger mit der Farblösung durchtränken und die morphologischen Einzelheiten des Kerns, des Plasmas und der Einschlüsse besser erkennen lassen. Es ist zweckmäßig, das Zerzupfen des Materials in ziemlich wenig Farblösung auszuführen, sodaß die Epithelstückchen nur eben gut damit befeuchtet sind. Da aber eine Eintrocknung der Zellen durchaus vermieden werden muß, läßt man von Zeit zu Zeit aus einer feinen Kapillarpipette etwas Farbe nachfließen. Gibt man zu viel Flüssigkeit auf die Zellen, so schwimmen die Epithelstücke und können von der Präpariernadel nur schwer gefaßt werden. Sind die Epithelfetzen genügend verteilt und glatt ausgebreitet, so wird das Präparat mit einer größeren Menge der Farbflüssigkeit beschickt und in einer feuchten Kammer bis zur genügenden Durchfärbung aufgehoben, was etwa 30 Minuten nach dem ersten Auftropfen der Farbe erfolgt zu sein pflegt.

Dann wird auf das von der Farblösung noch bedeckte Präparat ein Deckglas vorsichtig mit der Pinzette aufgelegt, damit die Epithelstückchen möglichst ausgebreitet liegen bleiben und das ganze Präparat schließlich mit Vaseline umrandet. Die Herstellungsdauer eines Präparates beläuft sich im Höchstfalle auf etwa 1 Stunde. Es liefert also seine diagnostischen Anhaltspunkte in nicht viel längerer Zeit als der *Paul*sche Versuch.

Das Verfahren, bei dem es sich jedenfalls um keine reine Vitalfärbung handelt und das daher am besten als Frischfärbung bezeichnet wird, ist für das Studium der feineren histologischen Veränderungen des Hornhautepithels gerade nach Beimpfung mit Variola-Vakzinematerial auch zu diagnostischen Zwecken sehr zu empfehlen. Es ermöglicht in einfacher und schnell arbeitender Technik die Erkennung spezifischer Veränderungen und zeigt für mehr theoretische Fragestellungen morphologische Einzelheiten in so ursprünglicher Form, wie sie das Schnittpräparat, das wieder eine Reihe anderer Vorzüge besitzt, nicht zu liefern vermag.

Der Pockenerreger.

Der **Erreger der Pocken** ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. Über seine Natur Aufschluß zu erhalten, haben sich die Forscher von jeher mit großem Fleiß und großer Ausdauer bemüht. Außerordentlich zahlreich sind die Veröffentlichungen, in denen bestimmte Kokken und Bazillen als Erreger der Krankheit hingestellt wurden, die aus den Pockeneffloreszenzen oder dem Blute der Pockenkranken und -leichen

oder aus den Schutzpocken isoliert waren. Alle diese Bakterienbefunde sind aber, wie man heute weiß, rein akzidenteller Natur gewesen. Das geht zweifellos aus der Tatsache hervor, daß auch vollkommen bakterienfreier Pustelinhalt bei der Übertragung auf das Kalb eine ungeschwächte Wirksamkeit besitzt. Es ist ferner durch wiederholte und von verschiedenen Autoren bestätigte Versuche einwandfrei bewiesen, daß der Inhalt der Pockenblasen auch dann unvermindert wirksam bleibt, wenn er durch bakteriendichte Filterkerzen (Berkefeldfilter) hindurchgeschickt wird.

Wir haben den Pockenerreger allem Anschein nach nicht unter den Bakterien zu suchen, sondern, worauf schon im Jahre 1887 *L. Pfeiffer* hingewiesen hat, unter den Protozoen. *Pfeiffer* und *van der Loeff* waren wohl die Ersten, die kleine protoplasmatische Gebilde genauer beschrieben, die sie in Pockenpusteln fanden und mit der Ätiologie der Krankheit in Zusammenhang brachten.

Guarnierische Körperchen.

Im Jahre 1892 teilte dann *Guarnieri* mit, daß es ihm nach Verimpfung von Vakzinelymphe auf die Hornhaut von Kaninchen gelungen sei, im Hornhautepithel die gleichen Zelleinschlüsse nachzuweisen, die sich in der Haut Pockenkranker fanden und die wohl mit den von *van der Loeff* und von *Pfeiffer* beschriebenen Gebilden identisch seien. In Schnittpräparaten durch die Kornea, die 2 oder 3 Tage nach der Impfung hergestellt, vorsichtig fixiert und in geeigneter Weise gefärbt wurden, zeigte sich an der Verletzungsstelle und in ihrer Umgebung fast jede Epithelzelle mit eigentümlichen Zelleinschlüssen besetzt, die meist in der Nähe des Kernes lagen und diesen in charakteristischer Weise einbuchteten. Diese **Guarnierischen Körperchen** (Cytorrhyctes variolae Guarnieri) (Taf. **99**, *Fig. 3*) fanden sich auch frei im Zytoplasma, in den Interzellularschichten und den Bindegewebszellen der Hornhautgrundsubstanz. Meist waren sie von einem hellen Hof umgeben. In der Nähe der Impfstelle fanden sich die größten, weniger gut gefärbten, nach der Peripherie zu kleinere, aber besser gefärbte Körperchen. Bei geeigneter Differenzierung ließen sich bisweilen in einem schwächergefärbten Medium ein oder mehrere dunklere Körner nachweisen. Es traten Hantelformen, Kugeln mit zahlreichen, oft gleichgroßen, kleinsten Chromatinpunkten, Sproßbildungen auf *(Paschen).*

Die Befunde *Guarnieris* wurden von den verschiedensten Autoren bestätigt, es entspann sich aber ein heißer Kampf darüber, wie sie zu deuten wären. Die einen halten die Vakzinekörperchen *Guarnieris* für nichtspezifische Zelldegenerationsprodukte, andere glauben, daß sie für Vakzine spezifische Degenerationsprodukte der Leukozyten oder fixer Gewebszellen seien. Die Ansicht von *Ungermann* und *Zuelzer,* die die Körperchen als Vielheit des in seiner Einheit unsichtbaren Pockenerregers gewissermaßen als intrazelluläre Kolonie desselben auffassen, deren Entwicklung durch die besondere Beschaffenheit des Epithelzellplasmas bedingt sei, ist noch nicht allgemein anerkannt. Sie ohne weiteres als die Erreger der Pocken aufzufassen, dazu liegt keine Berechtigung vor. Das Urteil der meisten Autoren, die sich mit diesen Fragen eingehend beschäftigt haben, geht jetzt dahin, daß die *Guarnieri*schen Körperchen durch eine spezifische Reaktion der Zelle auf das Variolavakzinevirus entstehen. Ob der in dem Epithel

sich entwickelnde Erreger selbst zu ihrer Bildung Veranlassung gibt oder aber Giftstoffe, die in die Zelle eindringen, ist zweifelhaft. Daß eine Beteiligung der Leukozyten nicht erforderlich ist, geht aus Experimenten von *v. Prowazek* und *Aldershof* hervor, die diese Einschlüsse in charakteristischer Form und Anordnung auch auftreten sahen, als sie die Hornhaut enukleierter Augen impften und in eine feuchte Kammer brachten.

Zur Darstellung der *Guarnieri*schen Körperchen empfiehlt *Böing*, die Korneaschnittpräparate 10 Minuten lang mit 1proz. Säurefuchsinlösung zu färben, der unmittelbar vor dem Gebrauch eine Spur Eisessig zugesetzt wird. Die Nachfärbung soll nach ausgiebiger Abspülung in destilliertem Wasser mit alkoholischer Azurlösung (0·5 *g* Azur I in 150 *g* 70proz. Alkohol) vorgenommen werden, bis ein rotvioletter Farbenton erzielt wird.

Sonstige Befunde.

Zu erwähnen sind hier weiterhin die Befunde von *Funck* und von *Dombrowski*. Ersterer sah regelmäßig in allen wirksamen Lymphen und allen Vakzineblasen einen zu den Protozoen gehörigen Zellschmarotzer, den er „Sporidium vaccinale“ nennt und für den Erreger der Kuhpocken hält. Dieser Mikrobe tritt teils in Gestalt von glänzenden Kügelchen, teils in Form von eiförmigen Zellen, teils in großen Zysten, Sporoblasten oder auch in Morulaformen auf. Die Verimpfung derartiger Morulaformen in Bouillonaufschwemmung bewirkte gegen den 6. Tag bei Kälbern charakteristische Blasenbildung und Unempfänglichkeit gegen jede weitere Übertragung. In den echten Pockenblasen wurden ganz ähnliche Zellschmarotzer gefunden.

Dombrowski untersuchte während einer Epidemie zahlreiche Pockenfälle und fand im Pustelinhalt, namentlich zu Zeiten, wo letzterer rote und weiße Blutkörperchen noch nicht in größeren Mengen enthielt, Mikroben von der Gestalt feiner, dunkler Punkte, meist mit hellem Saum, in steter rascher Pendel- und daneben auch in langsamer progressiver Bewegung. Am 2. Tage erschienen größere Gebilde von undeutlicher Form mit 4 dunklen, ihre Lage wechselnden Punkten. Mit der Vereiterung des Pustelinhaltes nahmen diese Gebilde an Zahl stetig ab, um immer mehr größeren, regelmäßig geformten Kugeln Platz zu machen. *Dombrowski* ist der Ansicht, daß dieser Parasit nicht zu den Protozoen, sondern viel eher zu den Blastomyzeten gehört und sich ausschließlich durch Knospung vermehrt.

Später haben *Paschen*, *v. Prowazek*, *Fornet* u. a. auf das regelmäßige Vorkommen großer Mengen von kleinsten, runden Körperchen in der Kinderlymphe und in den spezifischen Hautveränderungen bei Variola aufmerksam gemacht, die zu den analogen Befunden bei Molluscum contagiosum, Geflügelpocke, Trachom usw. in Vergleich zu stellen sind (Taf. **99**, *Fig. 4*). Bei diesen meist als ***Paschen*sche Elementarkörperchen** bezeichneten Gebilden handelt es sich — in Einzelheiten gehen die Beschreibungen der Autoren auseinander — um gleichmäßig etwa $^1/_4\,\mu$ große, runde, bei Färbung mit *Löffler*scher Beize und Karbolfuchsin leuchtend rot erscheinende Körperchen, die sich offenbar durch Zweiteilung vermehren. Etwas größere Formen sind Vorläufer der Teilung. Gelegentlich läßt sich an den einzelnen Körperchen ein sehr zarter, kurzer Faden konstatieren, der wohl von der Teilung herrührt. In manchen Präparaten ist mehr, in anderen weniger Hofbildung um diese Gebilde sichtbar, die als Ausdruck einer umgebenden Schleimschicht aufgefaßt wird. Bei intensiverer Färbung, die naturgemäß auch die Größe beeinflußt, wird die Schleimschicht mitgefärbt. Bei *Giemsa*-Färbung erscheinen die Körperchen bläulich und sind kleiner, nach vorheriger Anwendung einer Beize wird die Färbung deutlicher und die Hofbildung ausgesprochener. Mit Thionin und Karbolfuchsin färben sie sich schwach, ebenso mit Eisenhämatoxylin. In frischem Zustande sind sie bei 1000facher Vergrößerung als runde,

matte, wenig lichtbrechende, Molekularbewegung zeigende Körperchen sichtbar. Bei Dunkelfeldbeleuchtung sieht man sie etwas besser. In Ausstrichen nach *Burri* erscheinen manchmal kleinste, weiße Lücken im Untergrund, doch ist bei der Kleinheit der Gebilde die Untersuchung zu unsicher. Vorbehandlung mit Kalilauge beeinflußt die Färbbarkeit der Körperchen nicht; durch Antiformin werden sie zerstört. Das Charakteristische ist neben der schweren Färbbarkeit ihr Auftreten in enormer Zahl, ihre geringe Größe ($^1/_4$ μ) und die Hofbildung, bei der Dunkelfeldbeleuchtung die charakteristische Gestalt und der geringe Glanz *(Paschen)*.

In Verbinduug mit dem *Paul*schen Kornealversuch (s. S. 1184) ist der sichere Nachweis der Körperchen in Ausstrichpräparaten aus der geimpften Kaninchenhornhaut diagnostisch sehr wertvoll.

Kulturversuche.

Die sehr zahlreichen Versuche, das Pockenvirus aus dem serösen Pustelinhalt, dem Blut der Kranken oder der durch bakteriendichte Filterkerzen filtrierten, biologisch wirksamen Pockenlymphe rein zu züchten, waren trotz der weitestgehenden Variation der Versuchsbedingungen und der Anwendung der verschiedenartigsten Nährböden vergeblich. Auch in Kollodium- oder Schilfsäckchen, die intraperitoneal Tieren eingenäht wurden, und in sterilen Schwämmchen, die in einer Hauttasche am Kaninchenohr untergebracht wurden, trat keine Vermehrung des Erregers ein. Wenn einzelne Autoren früher von erfolgreichen Übertragungsversuchen auf künstlichen Nährmedien und von der Wirksamkeit der gewonnenen „Kulturen" im Tierversuch berichtet haben, so können diese, wie *Paschen* mit Recht betont, nur dadurch erklärt werden, daß der in dem Ausgangsmaterial in enormen Mengen vorhandene Vakzineerreger bei der Übertragung von Platte zu Platte an den sonstigen Mikroorganismen haften blieb. Es steht ja fest, daß selbst Verdünnungen des Virus von 1 : 1000 und darüber im Tierversuch noch wirksam sind.

Fornet hat im Jahre 1913 mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, durch Ätherbehandlung der Lymphe die in dieser stets vorhandenen Begleitbakterien mit Sicherheit zu vernichten. Er schüttelte eine Mischung von etwa 1 *g* Rohlymphe und 30 *ccm* Äther 24 Stunden und nötigenfalls länger im Schüttelapparat bei 22° C und gewann schließlich eine Lymphe, die sich bei Anwendung aller aëroben und anaëroben Kulturverfahren als gänzlich bakterienfrei erwies, dennoch aber den Pockenerreger in wirksamer Form enthielt. Am Kaninchen, am Kalbe und auch am Menschen erzielte er mit dieser Lymphe typische Impfeffekte. Auch die Weiterzüchtung des Pockenerregers aus dieser bakterienfreien Lymphe ist dem Autor angeblich gelungen. Die ätherisierte Lymphe hielt sich, in Bouillon verbracht, monatelang unverändert wirksam und konnte auf Rinderserum und Bouillon weiterverimpft werden, sodaß auch mit diesen Kulturen die Krankheit sich in charakteristischer Weise bei Tieren hervorrufen ließ. Die gleichen Ergebnisse wurden mit dem Inhalt der Pusteln eines Pockenkranken erzielt. Als geeignetste Kulturmethode empfiehlt *Fornet* die Züchtung in einem Gemisch von $^2/_3$ Traubenzuckerbouillon und $^1/_3$ Rinderserum unter streng anaëroben Bedingungen. Die Nährböden sollen nicht weniger als 10 Tage und bei nicht höherer Temperatur als 37° C bebrütet werden. Die spezifischen Körperchen, die er in der ätherisierten Lymphe und den aus ihr angelegten Kulturen ohne Beimengung anderer Mikroorganismen fand und die er mit den von *Paschen*, *v. Prowazek* u. a. beschriebenen Gebilden identifiziert, nennt *Fornet* „Microsoma variolae s. vaccinae".

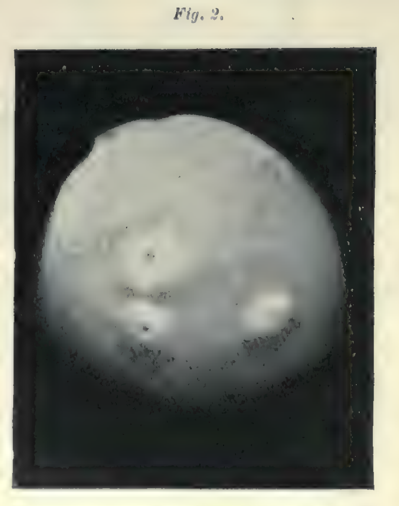
Die Angaben *Fornets* bedürfen eingehender Nachprüfungen. Daß hier wirklich eine „Kultur" des Erregers erzielt wurde, kann bisher nicht als erwiesen angesehen werden. Daß durch die Ätherbehandlung eine weitgehende oder völlige Beseitigung der Begleitbakterien in der Rohlymphe zuweilen erzielt werden kann, erscheint glaubhaft und war schon früher durch *Tomarkin* und *Carrière* beobachtet.

Fig. 1.



Pockenexanthem bei einem Kinde.
(Nach einem Photogramm von *Zettnow*.)

Fig. 2.



Pockenepitheliose auf der geimpften Kaninchenkornea.

Fig. 3.



Durch Kratzen von primären Bläschen aus auf viele Hautstellen verimpfte Vakzine.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

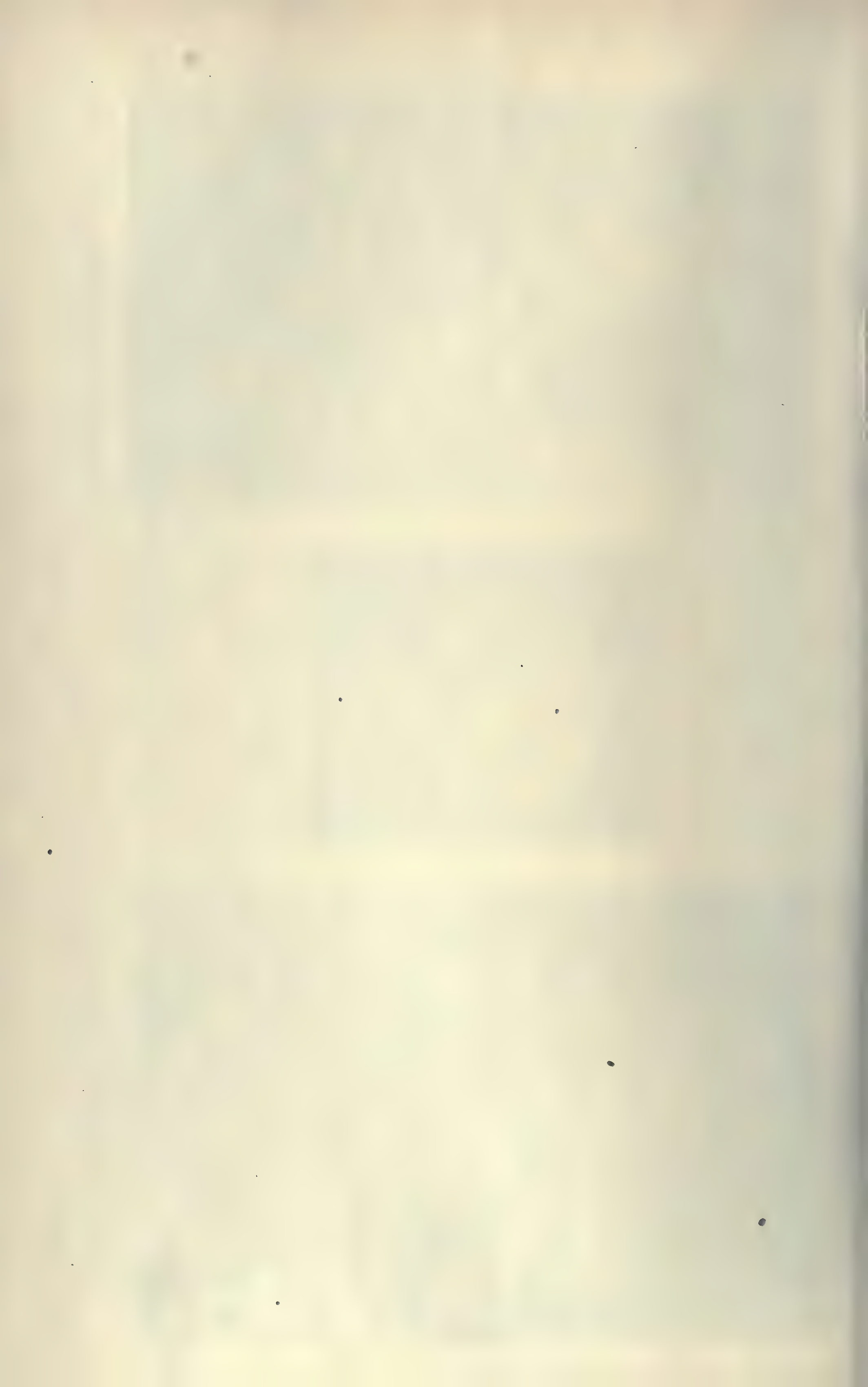
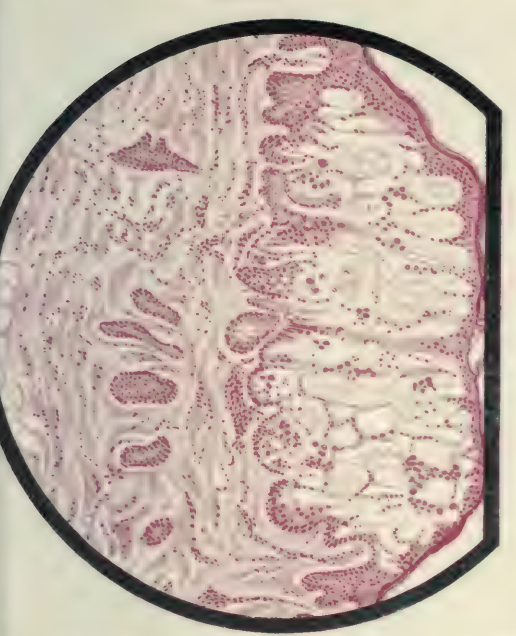
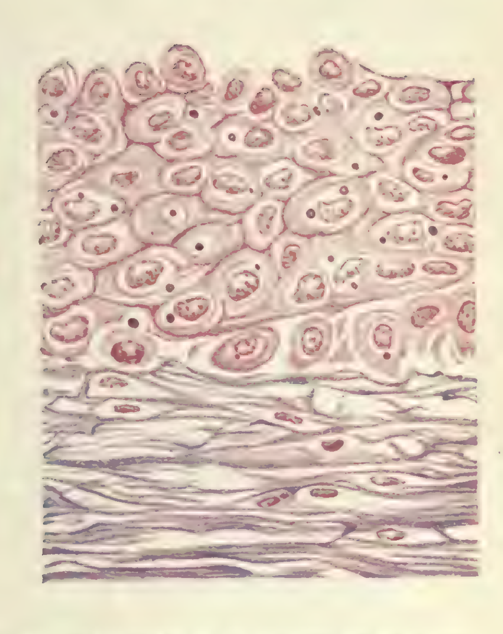


Fig. 1.



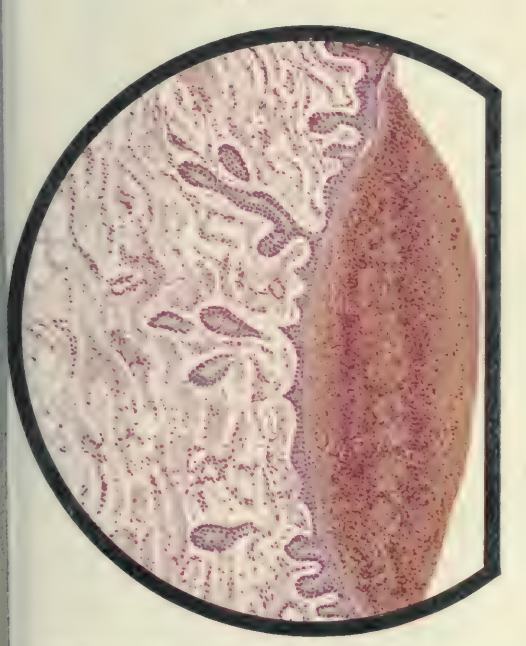
Schnitt durch Impfpocke am 5. Tag der Entwicklung.

Fig. 3.



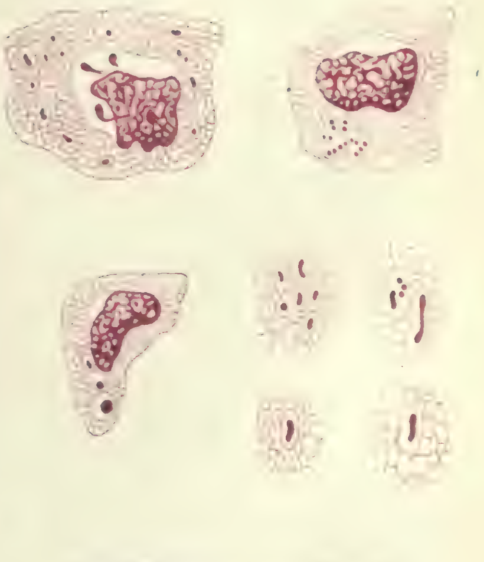
Vakzine-Körperchen in der Hornhaut des Kaninchens. Schnitt, gefärbt nach *R. Pfeiffer*.

Fig. 2.



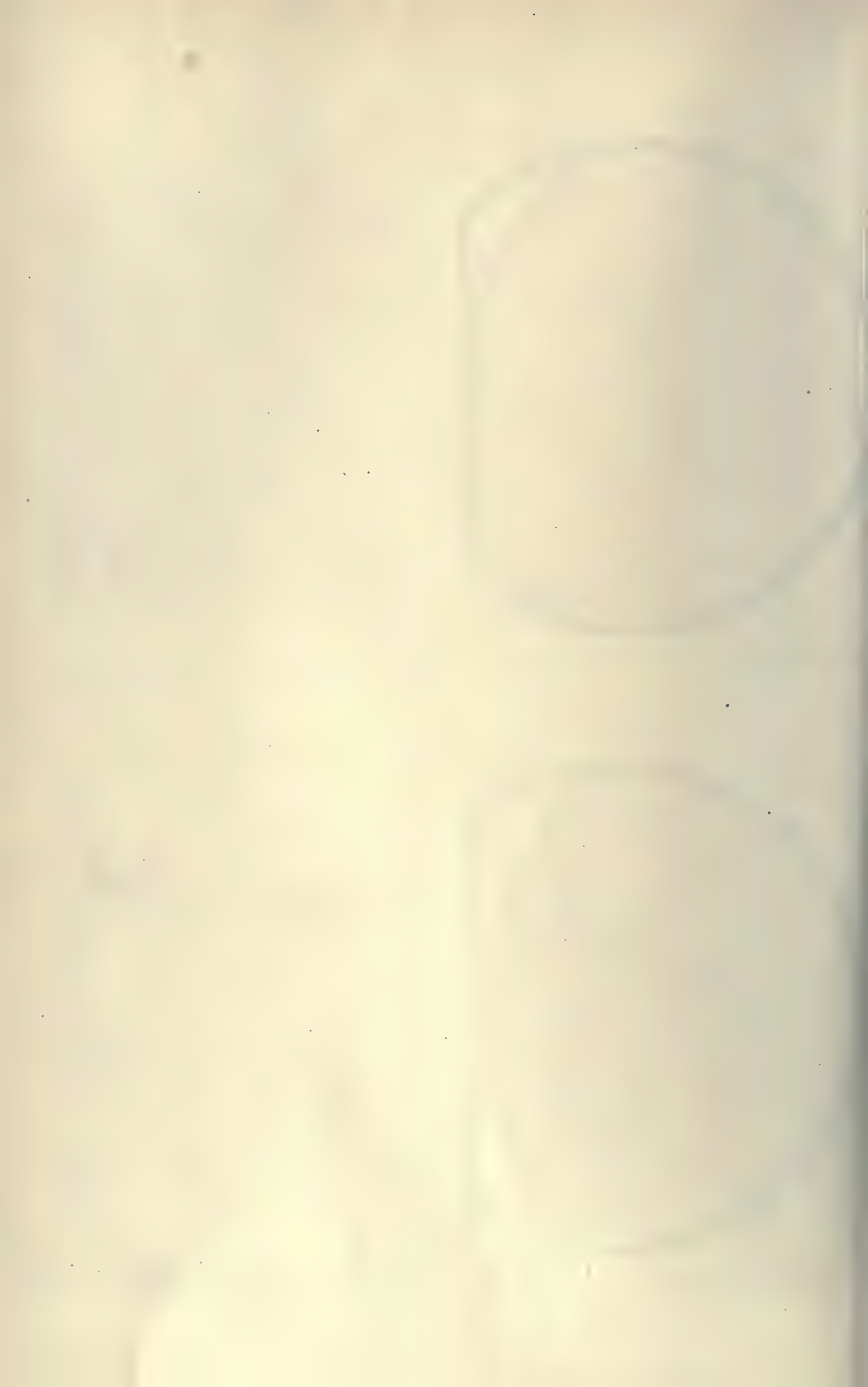
Schnitt durch Impfpocke während des Stadiums der Schorfbildung.

Fig. 4.



Einschlußkörperchen nach *v. Provazek*. (Starke Vergrößerung)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Ob dies aber regelmäßig gelingt, ist noch fraglich, denn es kommt hier sehr viel auf die Art und Resistenz der Begleitbakterien an. Von verschiedenen Autoren wurde festgestellt, daß durch länger dauernde Ätherschüttelung auch die Virulenz des Vakzinevirus sehr erheblich beeinträchtigt wird.

Resistenz.

Die **Resistenz** des Variolavakzineerregers kann unschwer näher untersucht werden, wenn man wirksame Lymphe in verschiedenster Weise äußeren Schädigungen aussetzt und nachher feststellt, wie sie sich bei der Übertragung auf das Kalb verhält. Es hat sich bei diesen Versuchen gezeigt, daß das Virus in einer Glyzerinemulsion, wie sie gewöhnlich zur Impfung benutzt wird, höheren Temperaturen nur kurze Zeit widersteht. Ein Aufenthalt in einem 37°-Brutschrank von wenigen Tagen genügt, um die Lymphe unwirksam zu machen; Temperaturen von 55—60° C vernichten das Virus in etwa 15—20 Minuten. Kälte dagegen schädigt ihre Wirksamkeit nur in sehr geringem Grade, selbst wiederholtes Einfrierenlassen und Wiederauftauen oder stundenlange Aufbewahrung bei Kältegraden bis zu 15° *(v. Prowazek)* macht die Lymphe nicht unwirksam. *Voigt* hält die Aufbewahrung der glyzerinisierten Kuhpockenlymphe in gefrorenem Zustande, die zuerst von *Blaxall* und *Fremlin* empfohlen wurde, für die beste und unbegrenzt lange anwendbare Methode der Impfstoffkonservierung. Gegen Austrocknung ist der Pockenerreger sehr resistent. Mit den Borken der Impfpusteln von Kindern und Kälbern konnte auch dann noch ein positiver Impferfolg erzielt werden, wenn diese 220 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt waren. Allerdings muß in solchen Fällen grelles Licht, namentlich Sonnenlicht, ferngehalten werden, denn dieses übt einen sehr schädigenden Einfluß aus. In getrocknetem Zustande zeigt das Virus übrigens gegen hohe Temperaturen eine wesentlich höhere Resistenz, als soeben für die Glyzerinlymphe angegeben wurde. Die Kenntnis dieser Tatsachen ist für eine rationelle Aufbewahrung des Impfstoffes, namentlich auch in tropischen Gegenden, bedeutungsvoll. Die gebräuchlichen Desinfektionsmittel vernichten das Pockenvirus in verhältnismäßig kurzer Zeit.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß wir durch die zielbewußten und eifrigen Untersuchungen der neueren Zeit zwar mannigfache Aufschlüsse über die Natur des Pockenerregers erhalten haben, daß wir aber noch weit davon entfernt sind, ihn in seiner Eigenart als bekannt ansehen, exakt nachweisen und sicher reinzüchten zu können. Es wird noch weiterer emsiger Studien, ja wahrscheinlich neuer Untersuchungsmethoden bedürfen, ehe die vielen noch dunklen Fragen der Pockenätiologie sich endgültig klären lassen. Die Tatsache der **Filtrierbarkeit** durch bakteriendichte Filter steht fest und berechtigt zu der Vermutung, daß der Pockenerreger vielleicht den sog. ultravisiblen Virusarten zuzurechnen ist. Sie kann aber nicht als ein unumstößlicher Beweis dafür angesehen werden, daß die *Guarnieri*schen Körperchen ätiologisch bedeutungslos sind. Bei Protozoen können in dem virulenten Material Entwicklungsstadien der verschiedensten Größe vorhanden sein, von denen nur die kleinsten die Filterporen passieren. Daß die *Guarnieri*schen Körperchen für die Infektion charakteristisch sind, wird, wie schon erwähnt, heute von den meisten Forschern angenommen. Wenn man Lymphe 1 Stunde auf 60°

erwärmt, treten sie in der mit ihr geimpften Hornhaut des Kaninchens nicht auf. v. *Wasielewski* hat gezeigt, daß das Virus in der Kaninchenkornea sich beliebig lange fortpflanzen läßt. In über 40 Generationen konnte er es von Hornhaut zu Hornhaut übertragen und dann mit der verriebenen Kornea bei Kälbern typische Vakzinepusteln erzeugen, die bei der Weiterzüchtung im Rinderversuch immer ein typisches Verhalten zeigten. Stets waren hier die Körperchen nachweisbar, sie fehlten aber bei der Impfung mit wirkungslosen Lymphen und ebenso bei Kontrollimpfungen mit anderen reizenden Stoffen. Ob und inwieweit die anderen vorher erwähnten Befunde kleinster protozoenähnlicher Gebilde mit der Anwesenheit der *Guarnieri*schen Körperchen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen sind, wird durch weitere Untersuchungen zu klären sein.

Fundorte und Übertragung des Pockenvirus.

Wenn wir nun nach den **Fundorten** des Erregers im infizierten Körper fragen, so ist es zweifellos, daß der seröse sowohl als auch der eitrige Inhalt der Pockenpusteln ihn in überaus großen Mengen enthält. Auch in den abfallenden Borken ist er in vollwirksamer Form enthalten. Daß das Virus in bestimmten Krankheitsstadien, namentlich während des Eruptionsstadiums auch im Blute kreisen muß und mit diesem in alle Organe verschleppt wird, ist nach dem Krankheitsverlauf und nach Analogieschlüssen, die wir von anderen, in ähnlicher Weise sich ausbreitenden Infektionskrankheiten zu ziehen berechtigt sind, als sicher anzunehmen, wenn auch zahlreiche Forscher bei der Verimpfung des Blutes und der Aufschwemmungen der inneren Organe immer Mißerfolge hatten. Ob die Körpersekrete (Harn, Speichel, Auswurf, Fäzes) der Kranken die Erreger enthalten, muß nach den bisherigen Untersuchungen als zweifelhaft gelten.

Die **Übertragung** des Pockenvirus vom kranken Menschen auf den gesunden erfolgt in erster Linie wohl durch kleinste Sekrettröpfchen, die der Pockenkranke beim Sprechen, Husten, Niesen usw. in seiner Umgebung verbreitet. Nur auf diese Weise läßt sich die enorme Kontagiosität der Pocken erklären. Auch Verstäubung von Pockenschorfen und Gegenstände, die mit Pockeneiter behaftet sind, können als Infektionsquelle in Betracht kommen. Es ist anzunehmen, daß sich das Pockenvirus bei Genesenden unter Umständen noch wochenlang nach der Entfieberung in chronisch entzündeten Pustelresten auf der Schleimhaut der oberen Luftwege hält und von dort auf dem Wege der Tröpfcheninfektion in infektionstüchtigem Zustande ausgeschieden wird. Die Eintrittspforten der Infektion bilden die Respirationsschleimhäute. Die Aufnahme des Virus durch die Haut ist unwahrscheinlich.

Schutzimpfungsverfahren. *Variolation.*

Die Erfahrung, daß einmaliges Überstehen der Blattern den Menschen mit nur sehr seltenen Ausnahmen gegen spätere Infektionen mit dem Pockenvirus schützt, ist sehr alt. Die Kenntnis der Tatsache, daß fast kein Mensch von der ausgebrochenen Seuche verschont blieb, und die gewaltige Sterblichkeit an Pocken führten daher schon in frühen Zeiten dazu, daß man bei leicht verlaufenden Epidemien Gesunde, namentlich Kinder, absichtlich der Infektion aussetzte, damit sie sich durch eine leichte Erkrankung Immunität erwerben sollten. Man hoffte durch diese Maßnahme eine Mortalitätsverminderung bei späteren

schweren Epidemien und eine Verhütung der so oft nach den Pocken zurückbleibenden Schäden, wie Taubheit, Blindheit usw., erreichen zu können. Die Chinesen übertrugen den Infektionsstoff von leichten Fällen auch dadurch, daß sie den Kindern zerriebene Pockenschorfe in die Nase steckten oder sie mit der eiterbeschmutzten Wäsche der Kranken bekleideten. Die Inder ritzten die Haut der Arme und impften in die Wunden den an Stäbchen angetrockneten Pustelinhalt ein. Diese und ähnliche Verfahren, die als **„Variolation"** in der Literatur bekannt sind, stellen also sehr alte Schutzimpfungsmethoden dar. Sie waren von zweifellosem Erfolge begleitet, führten aber in nicht seltenen Fällen zu schweren Erkrankungen und zum Tode der Geimpften und verbreiteten den Ansteckungsstoff. In Europa wurde das Verfahren allgemein bekannt, als im Jahre 1714 *Timoni* über die Erfolge der in Konstantinopel angewendeten Inokulationen berichtete. Es wurde dann 1721 durch Lady *Wortley Montague*, die Gemahlin des englischen Gesandten, weiter verbreitet und gewann namentlich in England, später aber auch auf dem Kontinent, z. B. in Deutschland durch Friedrich den Großen, zahlreiche Anhänger. Nach der Entdeckung der Schutzimpfungsmethode durch *Edward Jenner* wurde die Variolation aufgegeben.

Vakzination.

Edward Jenner machte sich bei seinen Studien die in seiner Heimat, der englischen Grafschaft Gloucestershire, im Volke schon lange bekannte Erfahrung zunutze, daß Überstehen der Kuhpocken beim Menschen eine gleiche Immunität gegenüber den menschlichen Blattern verleiht, wie das Überstehen der letzteren selbst. Schon vor *Jenner* war übrigens die gleiche Erfahrung, wie *Gins* berichtet, bekannt und hatte in Deutschland z. B. dem Pächter *Jensen* und dem Lehrer *Platt* (1791) und in England dem Landwirt *Jesty* (1774) Veranlassung zu Impfversuchen gegeben. Aber diese Versuche wurden nicht weiter verfolgt. *Jenner* erforschte die Übertragbarkeit der Kuhpocken auf den Menschen planmäßig weiter und stellte fest, daß das Kuhpockenvirus auch nach wiederholter Impfung von Mensch zu Mensch die gleiche Wirkung ausübt, daß es nur eine unbedeutende Reaktion im Körper des Geimpften hervorruft, und daß bei geimpften Personen das Virus der menschlichen Blattern bei späterer Inokulation nicht haftet. *Jenner* ging äußerst vorsichtig vor; fast zwei Jahrzehnte währten seine Untersuchungen, bis er im Jahre 1796 die erste Schutzimpfung mit Kuhpockenlymphe, die **„Vakzination"**, vornahm. Seine Entdeckung fand anfangs zahlreiche Zweifler und Gegner, aber bald wurde sie in England immer mehr und mehr anerkannt. Die Kunde von der Schutzwirkung der neuen Methode gegenüber der natürlichen Blatterninfektion breitete sich mit einer für die damaligen Verkehrsverhältnisse überraschenden Schnelligkeit aus, und in allen Ländern Europas beeilten sich die Ärzte, *Jenners* große Entdeckung auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen bestätigten vollauf die Erwartungen, die man auf die Impfungen gesetzt hatte. Die Geimpften blieben von den echten Pocken verschont, und überall, wo die Impfungen im großen Maßstabe durchgeführt wurden, ließ sich ein unverkennbares Zurückgehen der Krankheits- und Sterbefälle an Blattern feststellen. Infolge dieser günstigen Erfahrungen nahmen sich schon frühzeitig die Regierungen der einzelnen Länder der Impffrage an und ordneten gesetzlich die Einführung der obligatorischen Vakzination an. Impfgesetze

finden wir in Bayern bereits im Jahre 1807, in Baden 1815, in Württemberg 1818.

Revakzination.

Später stellte es sich heraus, daß der durch eine einmalige Vakzination erreichte Impfschutz kein dauernder ist, eine Erfahrung, die übrigens schon *Jenner* selbst gemacht hatte. Es erkrankten Leute, die vor mehr als 10 Jahren geimpft waren, trotzdem an Pocken, wenn auch seltener und mit einem leichteren Krankheitsverlauf als Nichtgeimpfte. Auf Grund dieser Beobachtung wurde die Wiederholung der Impfung nach etwa 10 Jahren, die **„Revakzination“**, empfohlen. Aber auch seit Einführung der Revakzination ereignet es sich ab und zu, daß mehrmals Geimpfte an echter Variola erkranken. Liegt der Zeitpunkt der Impfung weit zurück, dann können sogar schwerere Erkrankungen eintreten, wenn auch Todesfälle, die allein der Pockeninfektion zuzuschreiben sind, bei wiederholt Geimpften zu den Seltenheiten gehören. Diese Tatsachen beweisen nicht das Geringste gegen den Wert der Impfung, sondern zeigen nur, daß es Individuen gibt, bei denen eine komplette Immunität von kürzerer oder längerer Dauer nicht erzielt wird. Mehr als 90% aller Menschen sind aber für die ersten Jahre nach der Schutzpockenimpfung gegen natürliche Ansteckung völlig gefeit.

Die Revakzination der zwölfjährigen Kinder ergibt, wie größere Impfstatistiken erkennen lassen, einen „vollen Erfolg“ bei 25—30% der Impflinge, eine dritte Impfung nach weiteren 10—12 Jahren nur 10—12%. Erst nach Ablauf von 18—20 Jahren, von der zweiten Impfung an gerechnet, treten wieder die vollen Impferfolge bei etwa 25—30% auf. Die erste Revakzination im zwölften Lebensjahre führt also zu einer erheblich verlängerten Immunitätsperiode gegen die Vakzination und auch gegen die Infektion mit echter Variola *(Gins)*.

Verlauf der Vakzinations- und Revakzinationserscheinungen.

Ein genaues klinisches Studium der **Vakzinations- und Revakzinationserscheinungen** verdanken wir *v. Pirquet*, dessen Ausführungen wir im wesentlichen nun folgen. Auf die Impfung folgt zunächst eine traumatische Reaktion, bestehend in einer leichten Rötung der Haut oder in einer Quaddelbildung in der Umgebung der Impfstelle. Diese Lokalreaktion ist nach 24—48 Stunden verschwunden, und es bleiben nur winzige Schüppchen an der Haut zurück, wie bei kleinen Kratzeffekten überhaupt. Nach einer Periode der Latenz von 4—5 Tagen zeigen sich die ersten spezifischen Veränderungen an der Impfstelle. Es tritt Rötung ein, und in der Mitte der geröteten Hautpartie wird ein kleines, hellrotes Knötchen sichtbar, das zunächst flach ist, immer mehr und mehr emporwächst und sich am 6. Tage nach der Impfung scharf gegen die gerötete Haut abhebt. *v. Pirquet* bezeichnet dieses Stadium als Differenzierung der Papille (Papel) oder als „Aula“ (Taf. **100**, *Fig. 1*). Am 9. Tage stellt sich eine starke Infiltration und entzündliche seröse Durchtränkung der ganzen Umgebung der Impfstelle ein; *v. Pirquet* nennt dieses Stadium „Area“ (Taf. **100**, *Fig. 2*). Die Bildung der Area erinnert lebhaft an die Ausbreitung des Erysipels. Es finden sich dabei alle Farbentöne von Hellrot bis Dunkelrot, die mit dem Abklingen des Prozesses ins Bläuliche übergehen. Von den oft gezackten Rändern der Area ziehen hellrote Stränge nach den regionären Lymphdrüsen. Gleichzeitig mit der Bildung der Area geht die Entwicklung der Papille weiter und führt namentlich zur Entstehung der eigentlichen Pockenpustel, des „*Jenner*schen Bläschens“, das mit der gelblich gefärbten Lymphe gefüllt ist und mit seiner zentralen Delle das Hauptcharakteristische des Impfprozesses darstellt. Es beginnt nun die Involution der Pustel. Diese bedeckt sich mit einer Kruste und trocknet ein. Nach 16—18 Tagen ist die Kruste abgefallen und eine strahlige, pigmentlose Impfnarbe zurückgeblieben, an der wir die erfolgreiche Impfung erkennen.

Die Körperwärme zeigt während der Erstimpfung regelmäßig Abweichungen von der Norm. Während der Entwicklung der Papille ist sie leicht erhöht, wird zu Fieber während der Entstehung der Area und sinkt dann kritisch zur Norm

herab, sobald die Höhe des Prozesses überschritten ist. Nur bei Neugeborenen soll ein ganz fieberloser Verlauf vorkommen. Bei schwer anämischen Kindern fehlt die Entwicklung der Area vollkommen, die der Papille ist dafür aber um so größer. *v. Pirquet* nennt diese Form der Reaktion die „kachektische".

Als Abweichung vom gewöhnlichen Impfverlauf muß das Auftreten sogenannter Nebenpocken und eines allgemeinen Kuhpockenexanthems erwähnt werden. Es finden sich dann in der Nähe der Impfstelle oder über den ganzen Körper verstreut Vakzineeruptionen, welche die gleiche Entwicklung durchmachen wie die Bildungen an den Impfstellen. Diese Exantheme kommen durch Verschleppung von Keimen auf dem Wege des Blut- und Lymphstromes zustande; ihr Ausbruch erfolgt im Stadium der höchsten Entwicklung des Impfbläschens. Sie sind in Parallele mit dem bei Variola inoculata auftretenden Ausschlag zu setzen und scharf zu trennen von den durch Selbstimpfung mittelst der Fingernägel etc. entstehenden Pocken.

Nach der Revakzination ist bei den nach längerem Intervall Wiedergeimpften der Verlauf der klinischen Erscheinungen nicht so einheitlich wie bei Erstimpflingen. Die örtliche Reaktion weist da, wo sie überhaupt eintritt, eine zeitlich beschleunigte Areabildung auf oder bleibt ganz aus. Der ganze Prozeß spielt sich rascher ab und verläuft rudimentär, wobei die einzelnen Impfstellen große Unterschiede aufweisen. Fieber und Allgemeinerscheinungen fehlen häufig.

Anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn die Nachimpfungen innerhalb eines kurzen Zeitraumes nach der Erstimpfung geschehen. Bei Revakzinationen zeigt sich nach *v. Pirquet* die Area zu gleicher Zeit wie die primäre Impfpapel und verläuft stark beschleunigt. Wird die Nachimpfung in den ersten Monaten nach der Erstimpfung vorgenommen, so entsteht auffallenderweise keine völlige Immunität, sondern es erfolgt stets eine beschleunigte Reaktion. Besonders instruktiv sind die Erscheinungen bei Sukzessivimpfungen nach der Erstvakzination (Taf. **100**, *Fig. 3*). *v. Pirquet* faßt seine Beobachtungen darüber in folgende Worte zusammen: „Impfungen in der Zeit zwischen der Erstimpfung und der darauffolgenden Allgemeinreaktion verhalten sich anfangs ungefähr wie die erste Impfstelle, werden aber vorzeitig in ihrer Entwicklung abgeschnitten. Das Stadium der Latenz und der Papel ist kurz, es folgt eine scharfe Differenzierung der Papille und Area; die Papille entwickelt sich rasch weiter zum Bläschen und wird gleichzeitig mit der Erstvakzine, die sie an Größe niemals einholt, zur Pustel, worauf die Involution beginnt. Die Area tritt gleichzeitig mit der Area der Erstvakzine ein; ihre Größe steht im Verhältnis zur Ausdehnung, welche die Pustel bis zu diesem Termin erreicht hat. Je später die Revakzine gesetzt ist, desto kleiner fällt sie aus. Alle nachgeimpften Pusteln verlieren ihre Virulenz gleichzeitig mit der ersten Pustel. Bei weiterer Fortsetzung der Nachimpfung zeigt sich nicht Immunität, sondern die stereotype Wiederholung kleiner, kurzfristiger Reaktionen, die „Frühreaktion" genannt werden können." (Taf. **100**, *Fig. 4 u. 5.*)

Erfolge der Pocken-schutzimpfung.

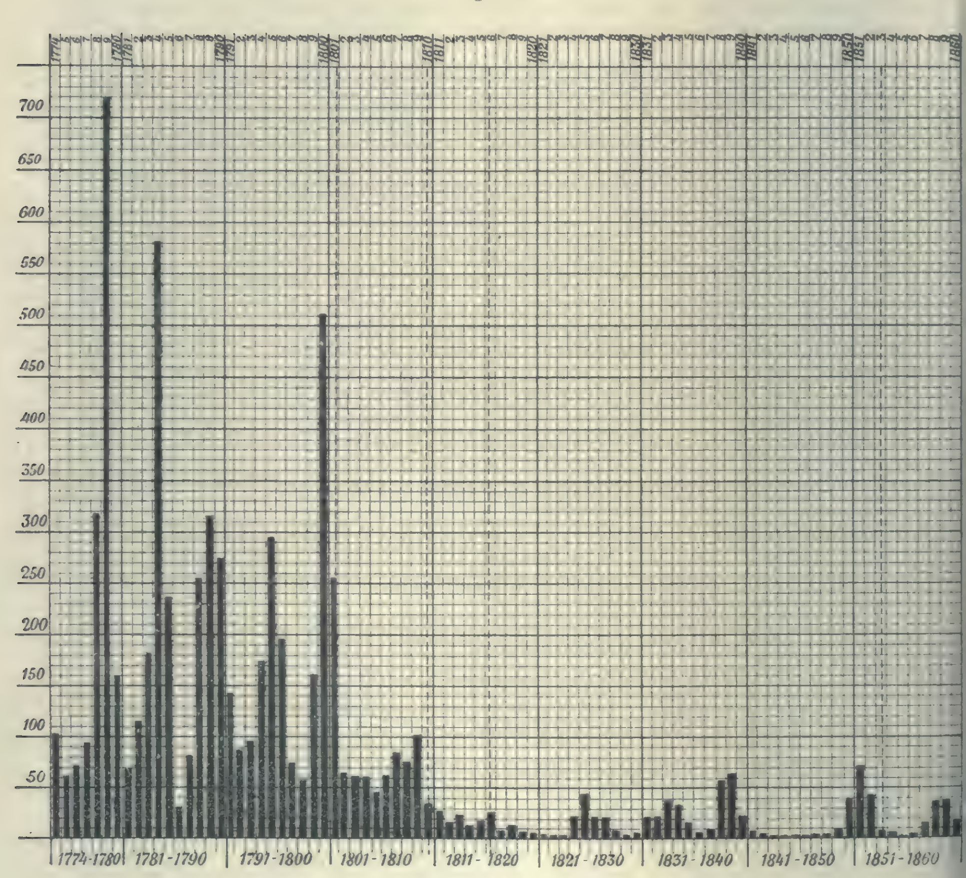
Über die **Erfolge der Pockenschutzimpfung** liegen so zahllose statistische Angaben aus den verschiedensten Ländern vor, daß jeder, der nur einigermaßen objektiv der Frage gegenübersteht, an der unbedingten Wirksamkeit der Impfung nicht zweifeln kann. Überall, wo die Impfungen streng durchgeführt wurden, zeigte sich alsbald eine so schnelle und dauernde Abnahme der Pockensterblichkeit, wie sie früher in der Geschichte der Seuche niemals beobachtet wurde (Fig. 181 u. 182). In Ländern, in denen die Zwangsimpfung streng durchgeführt wird, sind die endemischen Pocken erloschen, während sie in benachbarten Staaten, die nichts zur Unterdrückung der Seuche tun, ihre frühere Mortalitätsfrequenz beibehalten. Die Landesgrenze wird dann vom Zeitpunkt der Einführung der Impfung zugleich die Scheide für die Pockenmorbidität trotz der Zunahme des Verkehrs, der eine Verschleppung des Virus erleichtert. Bei anderen Volksseuchen haben wir derartige Erfahrungen nie gemacht.

Im folgenden sind nur einige wenige Beispiele der Impferfolge angeführt, die der im Jahre 1896 im Reichsgesundheitsamt von *Kübler* bearbeiteten Denkschrift „Blattern und Schutzpockenimpfung" entnommen sind.

In Berlin wurden Schutzimpfungen vom Jahre 1801 ab ganz allmählich vorgenommen; erst im Jahre 1810 wurde erreicht, daß 80% von den Geborenen eines Jahres geimpft waren. Es entfielen dort auf Pocken von 100 Todesfällen

im Jahrfünft 1795—1799: 6·52,
„ „ 1800—1804: 7·48,
„ „ 1805—1809: 6·36,
„ „ 1810—1814: 0·74,
„ „ 1815—1819: 1·34,
„ „ 1820—1824: 0·15.

Fig. 181.



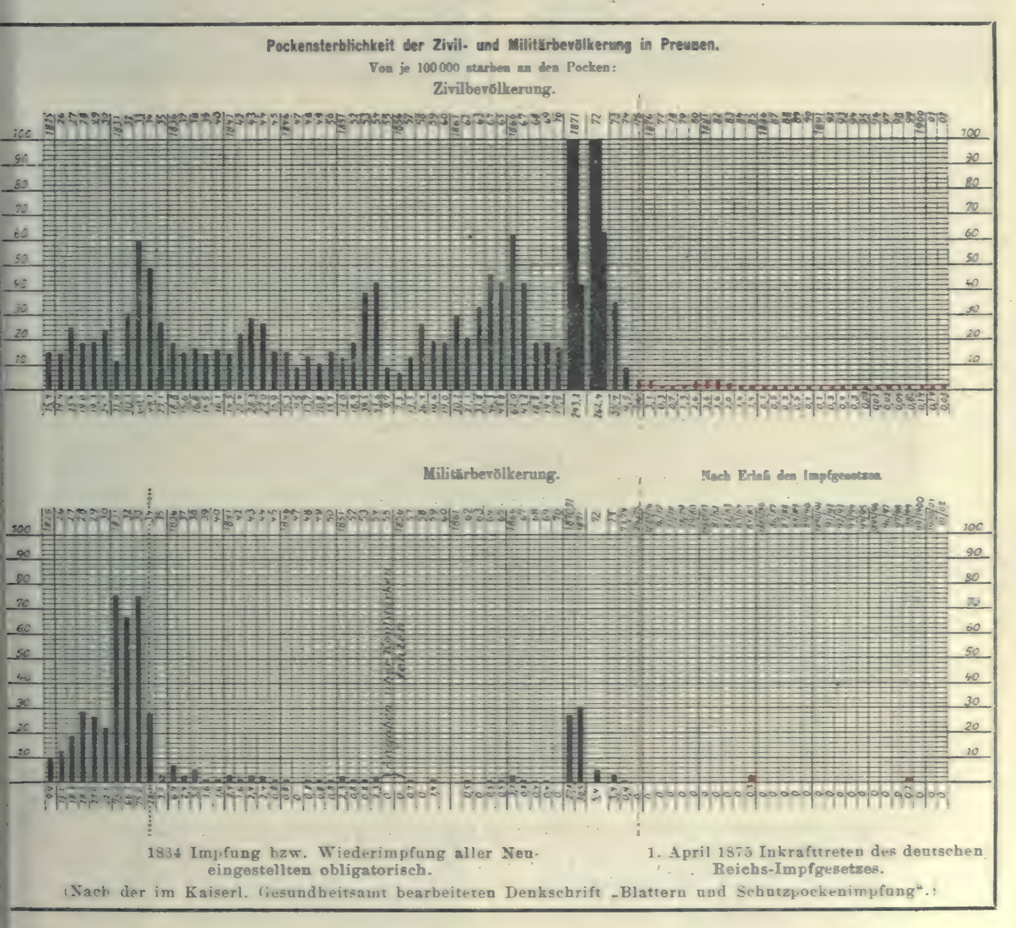
Pockensterblichkeit in Schweden von 1774—1860, berechnet auf 1 Million Einwohner. 1801 Einführung der Impfung, 1816 Einführung der Zwangsimpfung.

In Stuttgart starben an Pocken im Durchschnitt für je 5 Jahre

1782—1788: 177 Personen,
1787—1791: 189 „ ,
1792—1796: 224 „ ,
1797—1801: 274 „ ,
1802—1806: 154 „ ,
1807—1811: 2 „ ,
1812—1816: 0 „ ,
1817—1821: 10 „ ,
1822—1828: 0 „ .

Sehr lehrreich ist ein Vergleich der Pockensterblichkeit unter der Zivil- und Militärbevölkerung Preußens. Aus der in Fig. 182 wiedergegebenen Tabelle ersehen wir, daß in der Armee schon seit 1835 die Mortalitätszahlen gegenüber denen der Zivilbevölkerung ganz auffallend zurückblieben und nur in den Kriegsjahren 1870/71 noch einmal eine erhebliche, aber im Verhältnis zur Zivilbevölkerung immer noch unbedeutende Steigerung erfuhren. Im Heere wurde nämlich die Impfung bzw. die Wiederimpfung bereits im Jahre 1834 angeordnet, während die Impfungen unter der Zivilbevölkerung zwar staatlich empfohlen, aber nicht zwangsweise durchgeführt wurden. Erst das Impfgesetz vom 8. April 1874 brachte hier den eklatanten Erfolg.

Fig. 182.



(Nach der im Kaiserl. Gesundheitsamt bearbeiteten Denkschrift „Blattern und Schutzpockenimpfung".)

Seit der Durchführung der im Impfgesetze enthaltenen Bestimmungen ist Deutschland frei von endemischen Pocken geworden. Es werden zwar bei den regen Verkehrsbeziehungen zu den benachbarten Ländern, die keinen Impfzwang haben, immer wieder Pocken eingeschleppt, und es kommt gelegentlich auch vor, daß Übertragungen auf Personen, bei denen die Vakzination oder die Revakzination schon längere Zeit zurückliegt, stattfinden, aber die Bildung größerer Pockenherde haben wir nicht mehr zu befürchten.

Todesfälle an Pocken im Deutschen Reiche.

Jahr	Absolute Zahl	Berechnet auf je 100 000 Einw.	Jahr	Absolute Zahl	Berechnet auf je 100 000 Einw.
1889 . .	200	0·411	1904 . .	25	0·042
1890 . .	58	0·118	1905 . .	30	0·050
1891 . .	49	0·098	1906 . .	47	0·077
1892 . .	108	0·215	1907 . .	63	0·102
1893 . .	157	0·308	1908 . .	65	0·103
1894 . .	88	0·171	1909 . .	26	0·041
1895 . .	27	0·052	1910 . .	34	0·053
1896 . .	10	0·019	1911 . .	35	0·053
1897 . .	5	0·009	1912 . .	35	0·053
1898 . .	15	0·028	1913 . .	12	0·018
1899 . .	28	0·052	1914 . .	18	0·057
1900 . .	49	0·087	1915 . .	28	0·041
1901 . .	56	0·099	1916 . .	93	0·133
1902 . .	15	0·026	1917 . .	454	0·643
1903 . .	20	0·034	1918 . .	40	0·055

Bei einer Bevölkerung von 64 Millionen müßten in Deutschland, wie *M. Kirchner* berechnet hat, im Durchschnitt jährlich 160000 Menschen an Pocken sterben, wenn die Pockensterblichkeit noch so groß wäre wie im 18. Jahrhundert. In Wirklichkeit fielen aber im Durchschnitt der letzten 10 Friedensjahre jährlich nur 38 Personen der Krankheit zum Opfer. Das sind gewiß Erfolge der Impfungen, deren Beweiskraft der Einsichtige sich nicht verschließen kann.

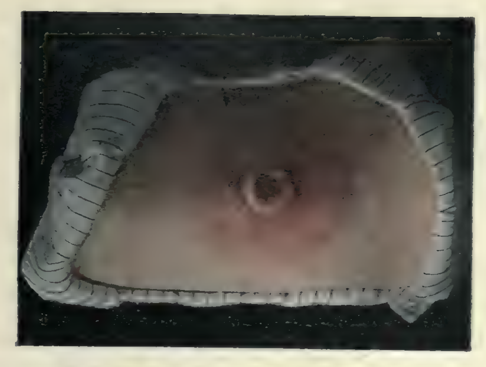
Daß während des Weltkrieges auch in Deutschland vorübergehend eine Häufung der Pockenerkrankungen eintrat, braucht nicht wunder zu nehmen. Im Jahre 1916 wurden durch wolhynische Rückwanderer zahlreiche Pockenfälle eingeschleppt und der Infektionsstoff besonders durch die zuerst mitergriffenen Landstreicher und die Arbeitermassen, die den mit Kriegslieferungen betrauten großen Betrieben zuströmten und ihre Arbeitsstätten häufig wechselten, im Lande schnell verbreitet. Im Laufe von etwa $^3/_4$ Jahren kam es in Preußen zu rund 2500 Pockenerkrankungen, von denen etwa der 10. Teil tödlich endete. In ganz Deutschland betrug die Zahl der Pockentodesfälle in den Jahren 1916 und 1917 zusammen 547. Auch die Erfahrungen dieser Epidemie sprechen durchaus im Sinne unserer bisherigen Ausführungen für die Wirksamkeit der Impfungen. Etwa $^4/_5$ aller in dieser Zeit Erkrankten waren älter als 45 Jahre. Es erkrankten im wesentlichen nur Leute, bei denen der durch Impfung und Wiederimpfung erzielte Impfschutz bereits wieder verschwunden war, was nach neueren Untersuchungen im Lauf des 4. Jahrzehntes bei einem erheblichen Teil der Geimpften der Fall zu sein pflegt. Der Krankheitsverlauf entsprach bei der Mehrzahl, bei den jüngeren Leuten sogar regelmäßig dem Bild der Variolois, also der bei Geimpften auftretenden gemilderten Form der echten Pocken. Nur die ältesten Kranken, bei denen keine Spur von Impfschutz mehr vorhanden war, zeigten die Pocken in ihrer ungemilderten Schwere und Gefährlichkeit und bewiesen damit, daß nicht die Krankheit an sich abgeschwächt war, sondern lediglich die Pockenempfänglichkeit der

Fig. 1.



Normale Erstvakzination. Stadium der Aula: Gedellte Papille, von einem schmalen, roten Saume umgeben. Kurz vor Eintritt der Area. 8. Tag.

Fig. 2.



Normale Erstvakzination. Stadium der Area: Papille im Zentrum vertrocknet. 11. Tag.

Fig. 3.

9 10 11 12 13 14 15 16

1 2 3 4 5 6 7 8

Sukzessivimpfungen an der Innenseite des Unterarmes.

Die Insertion fand statt bei:

1	vor	$5^3/_4$	Tagen
2	„	$5^1/_2$	
3	„	$5^1/_4$	
4	„	5	
5	„	$4^3/_4$	
6	„	$4^2/_3$	
7	„	$4^1/_4$	
8	„	4	
9	„	50	Stunden
10	„	43	
11	„	37	
12	„	30	
13	„	24	
14	„	19	
15	„	12	
16	„	3	

Fig. 4.



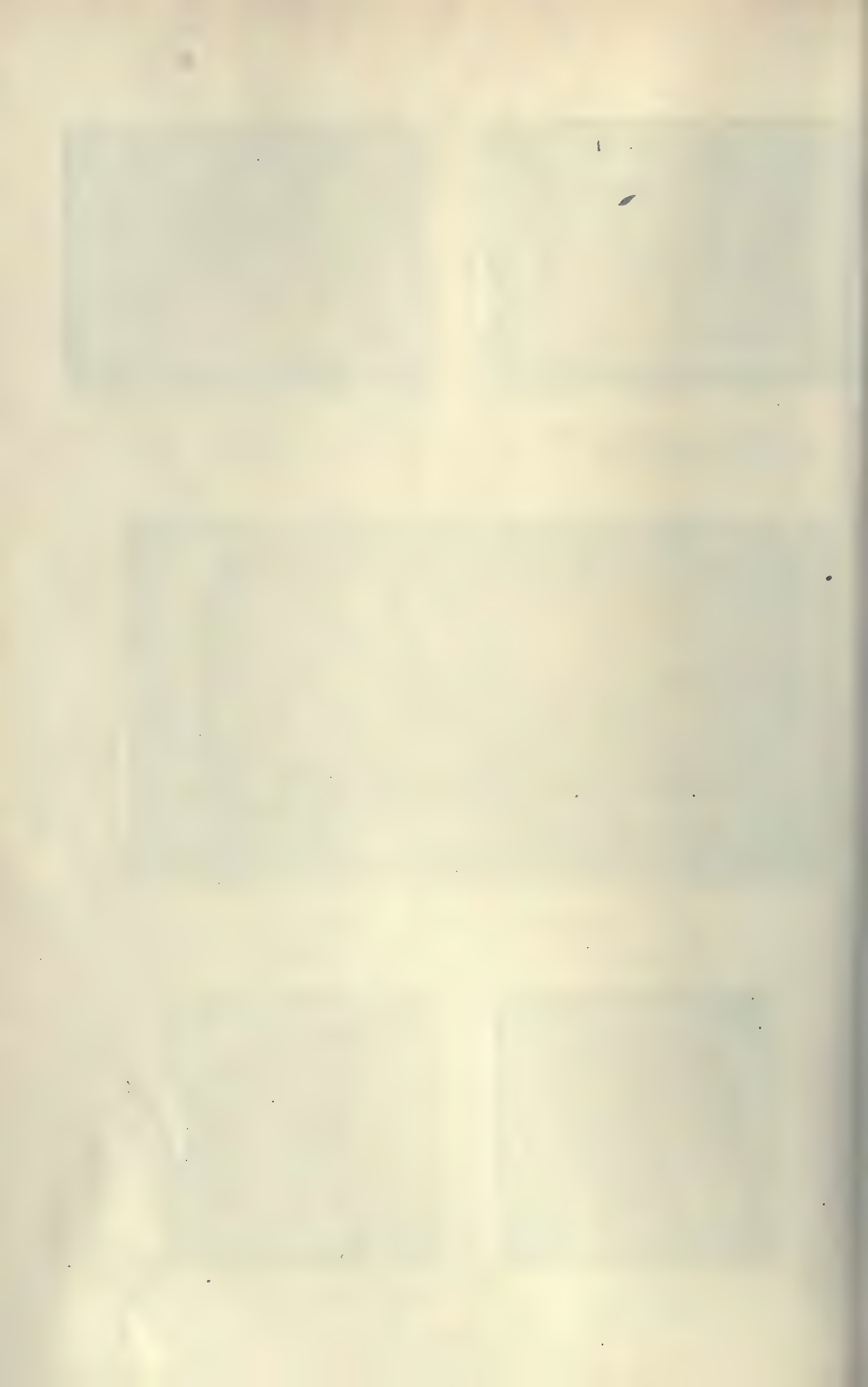
Hyperergische Frühreaktion. Maximale Entwicklung 24 Stunden nach der Insertion von frischer humanisierter Lymphe.

Fig. 5.



Hyperergische Frühreaktion. Dieselbe Stelle wie Fig. 4 am 7. Tage.

Aus *v. Pirquet:* Vakzinale Allergie.



Geimpften *(Gins)*. Zum Vergleich sei angeführt, daß infolge des Krieges 1870/71 in Deutschland, das damals keinen Impfzwang hatte, in den Jahren 1871, 1872 und 1873 84 885, 77 226 und 12 894 Pockentodesfälle zu verzeichnen waren und daß während des Weltkrieges 1914/18 in Österreich 1915 26 310 und 1916 23 602 Personen an Pocken starben.

Die Erfolge der Vakzination lassen sich auch dann deutlich demonstrieren, wenn man die Pockenerkrankungen eines bestimmten Zeitraumes nach ihrem Verlauf und dem jeweiligen Impfzustande der Erkrankten näher betrachtet.

Verlauf und Ausgang der im Deutschen Reiche in den Jahren 1906 bis 1908 gemeldeten Pockenerkrankungen unter Berücksichtigung des Impfzustandes.

(Nach den mediz.-statist. Mitteilungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes, Bd. 11 u. 13.)

Der Erkrankten		Es starben	Es erkrankten		
Zahl	Impfzustand		schwer bzw. mittelschwer	leicht	unbekannt
190	ungeimpft	73=38·4 %	65=34·2 %	52=27·4 %	
38	erfolglos geimpft	8=21·1 „	18=47·7 „	12=31·5 „	
50	zu spät geimpft	14=28·0 „	6=12·0 „	27=54·0 „	3=6·0 %
279	einmal geimpft	30=10·75 „	77=27·6 „	170=60·9 „	2=0·75 „
78	zu spät wiedergeimpft	6= 7·7 „	9=11·5 „	59=75·6 „	4=5·2 „
355	wiedergeimpft	23= 6·48 „	76=21·41 „	254=71·55 „	2=0·56 „
45	unbekannt	22=48·9 „	15=33·3 „	8=17·8 „	
1035		176=17·0 %	266=25·7 %	582=56·2 %	11=1·1 %

Aus vorstehender Tabelle geht hervor, daß von den 1035 Erkrankten dieses Zeitraumes nur 17 von je 100 gestorben sind, während die Pockensterblichkeit früher 40—50% der Erkrankten erreichte, und daß diese Sterblichkeit bei den Wiedergeimpften 6·48, bei den einmal Geimpften 10·75 und bei den Ungeimpften 38·4% der Erkrankten betrug. In den Fällen aber, die nicht tödlich endigten, war der Verlauf schwer oder mittelschwer bei den Wiedergeimpften in 21·41, bei den einmal Geimpften in 27·6 und bei den Ungeimpften in 34·2% der Fälle. Umgekehrt war der Verlauf leicht bei den Wiedergeimpften in 71·55%, bei den einmal Geimpften in 60·9% und bei den Ungeimpften in 27·4% der Fälle.

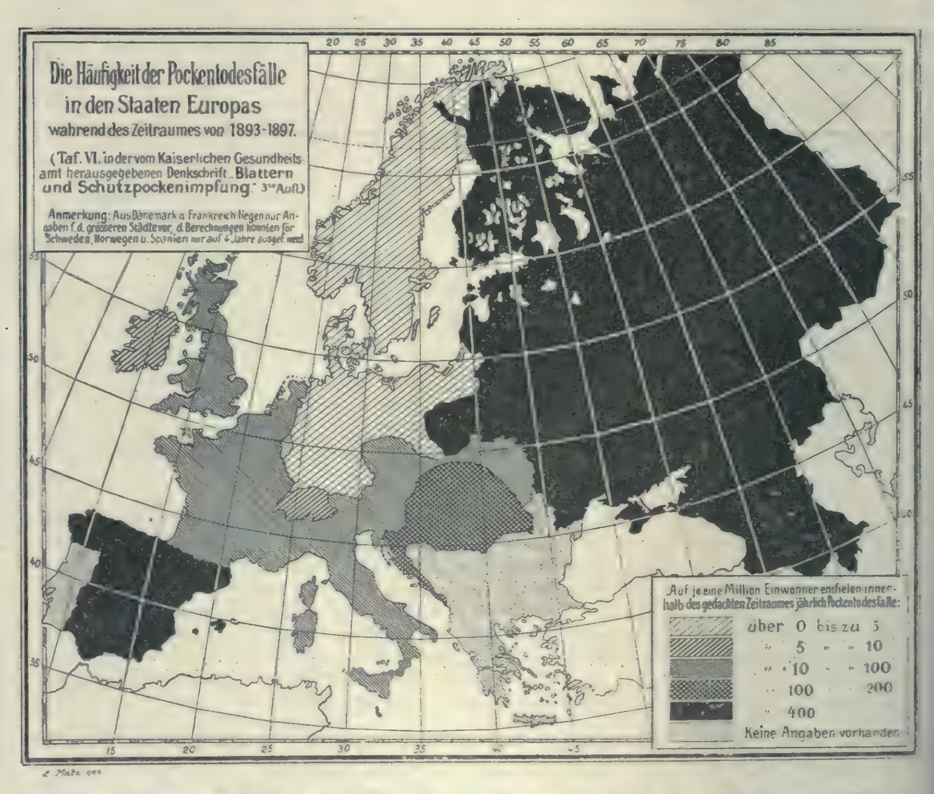
Wie günstig die Pockenmorbiditätsverhältnisse Deutschlands im Vergleich zu denen der Nachbarstaaten liegen, geht aus der auf S. 1198 wiedergegebenen Kartenskizze und folgenden Zahlen hervor. Auf 1 000 000 Einwohner starben an Pocken 1889—1893 durchschnittlich im Jahre: in Rußland 836·4, in Österreich 313·3, in Belgien 252·9, in Frankreich 147·6, in Deutschland 2·3. Während des Krieges 1870/71 erlagen den Pocken bei den französischen Truppen 23 400 Mann, während bei der geimpften deutschen Armee nur 459 Mannn starben. Das sind doch Zahlen, welche die zahlreichen Gegner des Impfzwanges — sogar unter den Ärzten gibt es unbegreiflicherweise noch solche! — eines Besseren belehren sollten.

Das deutsche Impfgesetz schreibt die Impfung aller Neugeborenen im Laufe des auf die Geburt folgenden Kalenderjahres und die Revakzination aller Kinder im 12. Lebensjahre vor. Junge Männer, die als militärtauglich befunden sind, werden auch bei ihrem

Dienstantritt noch einmal geimpft. Nähere Bestimmungen über die Ausführung des Impfgesetzes sind durch Bundesratsverordnungen erlassen, zuletzt am 22. März 1917.

Impfstoffgewinnung.

Als **Impfstoff** wird für die Impfungen jetzt **ausschließlich animale Lymphe** verwendet, die von staatlichen Anstalten abgegeben wird. Die ursprünglich von *Jenner* empfohlene Impfung mit Menschenlymphe, wobei der Inhalt der Pockenpusteln von Mensch zu Mensch übertragen wurde, ist schon seit dem Jahre 1864 allgemein verlassen worden, weil die Möglichkeit der Mitübertragung von Krank-



heiten, hauptsächlich von Syphilis und von Ekzemen, bei diesem Verfahren nicht völlig auszuschließen ist.

Der zur Vakzination dienende animale Impfstoff kann auf verschiedene Weise gewonnen werden. Nach *Paul* kommen folgende Verfahren in Betracht:

1. Die rein animale Fortzüchtung zufällig auf Kühen gefundener, sogenannter genuiner oder originärer Kuhpocken;

2. die rein animale Fortzüchtung der durch Variolation des Rindes erhaltenen „Variolavakzine“, welcher Ausdruck also gegenwärtig in einem anderen Sinne aufzufassen ist als *Jenner* ihn gebraucht hat;

3. die Rückimpfung des flüssigen Inhaltes der kindlichen Schutzblattern, der sogenannten Kinderlymphe oder humanisierten Lymphe, auf das Rind, die Retrovakzination, wobei entweder schon die Lympheernte der ersten Passage (die Retrovakzine I. Generation) zu Kinderimpfungen verwendet oder auch noch durch einige Passagen von Tier zu Tier fortgezüchtet wird, bis deutliche Abschwächung, das sog. „Abreißen“ des Stammes eintritt;

4. die ausschließliche Verwendung der Retrovakzine I. Generation als Stammlymphe zu den Tierimpfungen, wobei die Weiterimpfung von Tier zu Tier aus prinzipiellen Gründen nur bis zur zweiten, ausnahmsweise auch bis zur dritten Passage (Generation) fortgesetzt wird, wenn die laufende Stammlymphenserie deutliche Zeichen einer Virulenzabschwächung zeigt.

Die zur Gewinnung des tierischen Impfstoffes errichteten staatlichen Anstalten werden von den einzelnen Bundesstaaten unterhalten. Zurzeit bestehen in Preußen 8 solche Anstalten (in Berlin, Cassel, Hannover, Köln, Halle a. S., Königsberg, Oppeln, Stettin), in Bayern 1 (Zentralimpfinstitut in München), in Sachsen 1 (Dresden), in Württemberg 1 (Cannstatt), in Baden 1 (Karlsruhe), in Hessen 1 (Darmstadt), in Mecklenburg-Schwerin 1 (Schwerin), in Sachsen-Weimar 1 (Weimar), in Anhalt 1 (Bernburg), in Lübeck 1, in Hamburg 1. Etwaige private Institute, die neben diesen staatlichen Instituten sich mit der Lymphegewinnung befassen, unterliegen in gleicher Weise wie die letzteren der staatlichen Aufsicht.

Zur Lymphegewinnung benutzt man gesunde Kälber, die mindestens 5 Wochen alt sein sollen, oder Jungrinder. Die Tiere werden vor dem Ankauf tierärztlich genau untersucht und sodann in einen besonderen Beobachtungsstall gebracht, wo sie noch mehrere Tage auf ihren Gesundheitszustand beobachtet werden. Tiere, die erhöhte Temperaturen, Durchfall, Husten oder sonstige Krankheitserscheinungen zeigen, in Preußen auch solche, die auf Einspritzung von Tuberkulin eine Temperatursteigerung von mehr als 1° C bekommen, werden ausgeschieden. Bei den gesund befundenen Kälbern wird die Haut des Unterbauches und der Innenfläche der Hinterschenkel rasiert und mit Seife und Bürste gründlich gereinigt und danach in der Weise geimpft, daß in lange, parallel verlaufende, mindestens 1 *cm* voneinander entfernte seichte Schnitte, die möglichst wenig bluten sollen, Lymphe aufgetragen wird (Taf. **101**, *Fig. 1*). Nach Eintrocknung der Lymphe bedeckt man zur Fernhaltung von Schmutz das ganze Operationsfeld zweckmäßig mit einem Tegminverband (Aufkleben dünner Watteschichten mit einer aus Wachs, Gummi arabicum, Glyzerin, Wasser und 5% Zinkoxyd bestehenden Paste). Die Lymphe wird nach Verlauf von durchschnittlich 4 Tagen abgenommen, wenn die in den Impfschnitten entstandenen Kuhpocken auf der Höhe der Entwicklung sind. Die Impfung geschieht ebenso wie die Abnahme der Lymphe mit Instrumenten, die durch Erhitzen auf 150° C keimfrei gemacht sind. Vor der Abnahme wird die ganze beimpfte Hautfläche wiederum gründlich gereinigt, mit 2proz. Lysollösung abgerieben und danach zur Entfernung der Desinfektionsflüssigkeit mit abgekochtem lauwarmem Wasser abgespült. Mit einer starken Kurette werden die Pocken des noch feuchten Impffeldes unter kräftigem Druck rasch und in einem Zuge abgestreift, wobei darauf Bedacht zu nehmen ist, daß der Rand des scharfen Löffels nicht den blutenden Pockengrund der bereits abgelösten Pockenreihe streift, weil dadurch der Rohstoff mit Blut verunreinigt und die aus ihm bereitete Lymphe mißfarbig wird *(Paul)*.

Strenge Asepsis wird auch bei der weiteren Verarbeitung des Rohstoffes beobachtet. Der letztere wird in keimfreie graduierte Gläser gebracht, in denen sein Nettogewicht bequem festzustellen ist. Er wird dann mit der 3—5fachen Menge sterilisierten, wasserhaltigen Glyzerins (80 Teile reinsten Glyzerins + 20 Teile Wasser) vermischt und in diesem mit einem sterilen Glas- oder Metallspatel so zerteilt, daß das Glyzerin gleichmäßig auf ihn einwirken kann. Wenn bei der 24 Stunden nach der Impfstoffabnahme erfolgten Schlachtung des Tieres durch den Tierarzt ein pathologischer Befund an den inneren Organen erhoben wird, der die Verwendung des Impfstoffes bedenklich erscheinen läßt (z. B. Perlsucht), wird der Rohstoff vernichtet; ist das Tier aber gesund befunden, so wird der Rohstoff unter die verwendbaren Vorräte eingereiht und in den Listen der Anstalt unter genauer Angabe der notwendigen Daten eingetragen. Er bleibt unter der Einwirkung des Glyzerins 4 Wochen stehen und wird erst dann in besonderen Lymphmühlen so fein verrieben, daß eine gleichmäßig getrübte, aber von Bröckelchen freie Lymphe entsteht. Schließlich wird der fertige Impfstoff je nach der zur Abgabe kommenden Portionenzahl auf sterile Gläschen oder Kapillaren abgefüllt. Die in den modernen Impfanstalten gebräuchlichen Lymphmühlen (Fig. 183 u. 184) und Abfüllapparate sind so eingerichtet, daß sie in allen ihren Teilen leicht sterilisiert werden können und eine nachträgliche Verunreinigung des Impfstoffes bei sorgsamem Arbeiten ausgeschlossen ist.

Bakteriologische Kontrolle der Lymphe.

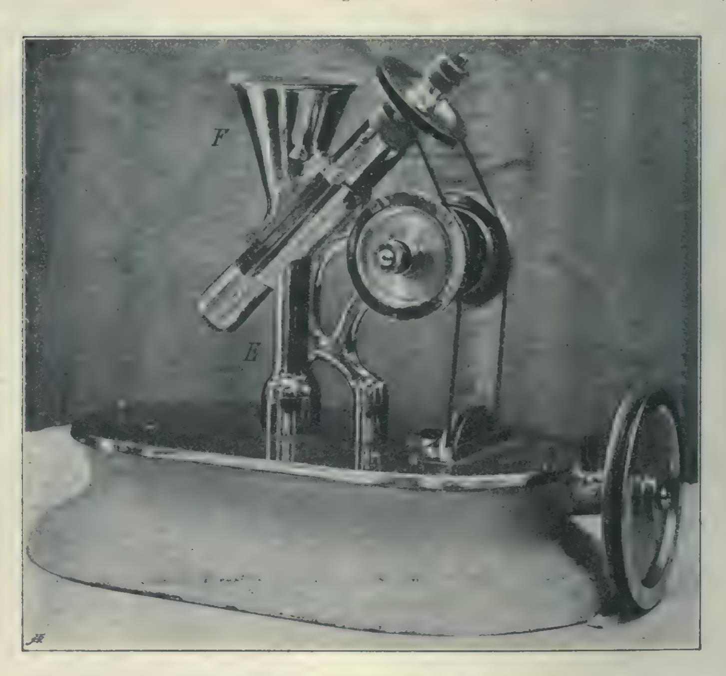
Eine bakteriologische Kontrolle der abzugebenden Lymphe ist durchaus wünschenswert. Präparate, die einen auffallend hohen Keimgehalt aufweisen und namentlich Staphylococcus pyogenes aureus enthalten, sind auszuschließen.

Auch die Untersuchung auf Tetanusbazillen und -sporen durch subkutane Verimpfung der Lymphe auf weiße Mäuse ist empfehlenswert und wird in einzelnen Lymphgewinnungsanstalten regelmäßig durchgeführt *(Paul)*.

Die Verwendung des Glyzerins in der Technik der Lymphgewinnung, die zuerst von dem ehemaligen Direktor der Schutzblatternanstalt in Berlin, *E. Müller*, im Jahre 1866 empfohlen wurde, bedeutet einen großen Fortschritt. Der Glyzerinzusatz konserviert nicht nur das Variola-Vakzinevirus in ausgezeichneter Weise, sondern vernichtet im Laufe der Zeit fast alle Bakterien, die man in der frischgewonnenen Lymphe findet.

Vollvirulente frische Vakzine ruft, auch wenn sie an sich frei von fremden Mikroorganismen ist, unerwünscht heftige Reaktionen hervor. Durch längeren Kontakt der Lymphe mit Glyzerin wird diese hohe vakzinale Virulenz gemildert. Frische Vakzine ist auch dann noch sicher wirksam, wenn sie mit der 20—25fachen Menge

Fig. 183.



Lymphmühle nach *E. Tomarkin*.
(Modell des Schweizer Serum- und Impfinstituts.)

Glyzerin versetzt wird. Es empfiehlt sich jedoch, einen so hohen Verdünnungsgrad nur dann zu wählen, wenn der Impfstoff bald nach der Verdünnung verwendet werden soll. Bei längerer Aufbewahrung schwächt sich die Wirksamkeit einer so stark verdünnten Lymphe zu erheblich ab. Für gewöhnlich wird man, wie schon erwähnt, vor der Lagerung der Lymphe nur eine 3—5fache Menge Glyzerin zufügen. Die Dauer der Lagerung soll (nach *Paul*) nicht unter 3—4 Wochen und nicht mehr als 3 Monate betragen. Wenn mitunter auch Glyzerinlymphe, die $^1/_2$ Jahr und länger gelagert war, noch ausgezeichnete Erfolge hatte, so tritt doch sehr oft schon nach dreimonatiger Aufbewahrung eine deutliche Virulenzabschwächung ein. Nur im Notfall wird man die genannten Grenzen nach oben oder nach unten überschreiten können.

Mannigfache Versuche, die Glyzerinkonservierung der Lymphe durch andere Mittel zu ersetzen, haben bisher zu brauchbaren Ergebnissen nicht geführt. Weder die Erhitzung noch die Ozonisation oder die Versetzung des Rohstoffes mit Chloroform, Toluol usw. hat sich bewährt.

Bakteriengehalt der Lymphe.

Der Bakteriengehalt der Lymphe ist von jeher ein besonderer Angriffspunkt der Impfgegner gewesen, und mit vollem Recht war man bemüht, ihn möglichst zu beseitigen. Wenn auch durch peinlichste Sauberhaltung der bei den Impftieren beimpften Hautpartien, wie sie sich beispielsweise durch Anlegung von Tegminverbänden (s. o.) erreichen läßt, und durch strenge Durchführung aseptischer Maßnahmen bei der Lymphegewinnung ein keimarmer, ja unter Umständen ein nahezu keimfreier Impfstoff erzielt werden kann, so sind doch alle solche Maßnahmen nicht verläßlich. Die Bakterien, die man in dem vom Tiere gewonnenen Rohmaterial in der Regel antrifft, sind größtenteils harmlose Saprophyten, es kom-

Fig. 184.



Lymphmühlen nach *Chalybäus*.

men aber oft auch Strepto- und namentlich Staphylokokken in der Lymphe vor, die sich im Tierversuch als pathogen erweisen und auch sonst alle Merkmale der als Eitererreger beim Menschen festgestellten Kokkenarten aufweisen. Man darf aber die Bedeutung dieser Kokken für den Verlauf des Vakzinationsprozesses nicht überschätzen, wie dies z. B. *Landmann* getan hat. Die im Jahre 1896 von der preußischen Regierung zur Prüfung der Impfstofffrage eingesetzte Kommission hat nach dem von *Frosch* erstatteten Berichte festgestellt, daß Parallelversuche mit bakterienreicher und bakterienarmer Lymphe keine deutlichen Unterschiede in den nach der Impfung auftretenden Reaktionen erkennen ließen. Auch bei denselben Personen war keine Differenz festzustellen, wenn sie an dem einen Arm mit stark bakterienhaltigem, am anderen mit keimfreiem Impfstoff geimpft wurden. Bakteriologische Untersuchungen ergaben, daß sehr oft in völlig reizlosen Impfpusteln Staphylokokken

nachweisbar waren, während sich stark entzündliche Pusteln als steril erwiesen. *Paul* nimmt auf Grund seiner Erfahrungen an, daß ein gewisser Antagonismus zwischen den in der Schutzblatter assoziierten Mikroorganismen (dem Vakzinekeim und den Eiterungserregern) bestehe, der es bewirkt, daß der a priori stärkere Vakzinekeim die Entwicklung und Vermehrung der Eitererreger wohl nicht zu hemmen vermöge, jedoch kräftig genug sei, die Entfaltung ihrer pyogenen Eigenschaften zu verhindern. Nur dann könnten die Eitererreger zur Geltung kommen, wenn sie mit einem in seiner spezifischen Virulenz von vornherein abgeschwächten Vakzinekeim assoziiert seien. Jedenfalls ist die keimtötende Kraft des Glyzerins auf alle verunreinigenden Bakterien der Lymphe so zuverlässig, daß wir von einer regelrecht abgelagerten Glyzerinlymphe keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen zu erwarten haben. *Frosch* hat durch exakte Versuche gezeigt, daß künstlich der Glyzerinlymphe zugesetzte Streptokokken bei Zimmertemperatur nach 11, bei Eisschranktemperatur nach 18 Tagen mit Sicherheit absterben. Die Glyzerinlymphe, die von unseren staatlichen Anstalten abgegeben wird, kann praktisch als keimfrei gelten und bietet die denkbar sicherste Garantie, daß außer dem Kuhpockenvirus Krankheitserreger mit ihr nicht verimpft werden.

Fornet hat, wie bereits (S. 1188) erwähnt, zur Vernichtung der in der Lymphe enthaltenen Bakterien die Ätherschüttelung empfohlen. *Tomarkin* und *Carrière* benutzten Xylol und nahestehende Körper mit gleich gutem Erfolge. *Seiffert* und *Hüne* empfahlen zu gleichem Zwecke einen Zusatz von 3prom. Chinosol, der auch die resistentesten Begleitbakterien abtöten, die Wirksamkeit der Lymphe aber nicht beeinträchtigen soll. *Paul* hat die Aufschließung, Isolierung und Einengung von reinem vakzinalen Virus aus den tierischen Impfpusteln auf mechanischem Wege angestrebt. Er verdünnt den aus unzerriebener Glyzerin-Rohlymphe durch besondere Vorbehandlung gewonnenen Detritus in verschiedener Weise mit Wasser, Kochsalzlösung und Bouillon, zentrifugiert dann und filtriert durch chemisch reine, sterile Asbestwolle. Das bakterienfreie Asbestfiltrat kann dann durch Kolloid-(Ultra-)Filter mit 3proz. Agar in beliebiger Weise eingeengt werden.

Eine Wertbestimmung der Schutzpockenlymphe läßt sich durch Vergleichsimpfungen an einer größeren Anzahl von Erstimpflingen vornehmen, wenn eine einwandfreie und möglichst gleichmäßige Technik befolgt wird. Außer dem persönlichen Erfolg (Prozentzahl der „mit Erfolg" Geimpften) und dem Schnitterfolg (Prozentzahl der in Pustelbildung übergegangenen Impfschnitte) wird dabei ein bestimmter Pustel- und Areabewertungsindex und die durchschnittliche Pustelbreite festgelegt. Die diesem Verfahren immerhin anhaftenden Nachteile lassen sich vermeiden durch Verwendung des Kaninchens zur Wertbestimmung. Die hierfür früher von *Calmette* und *Guérin* angegebenen Methoden sind ungenau. *Groth* hat aber in neuerer Zeit ein Verfahren angegeben, das hinreichend exakte Resultate gibt. Die intrakutane Impfung des Kaninchens führt bei Einhaltung bestimmter Vorbedingungen zu spezifischen Gewebsveränderungen (Rötung und infiltrative Schwellung) mit deutlich der Menge des einverleibten Virus entsprechenden Abstufungen. Durch Vergleiche des nach dem *Groth*schen Verfahren festgestellten Bewertungsindex und des Durchmessers der vakzinalen Infiltration mit den Ergebnissen der Impfung bei Erst- und Wiederimpflingen konnte die praktische Brauchbarkeit dieser Prüfungsmethode zur Wertbestimmung der Lymphe bestätigt werden.

Angebliche Impfschädigungen.

Wir müssen uns nun in kurzen Zügen noch den sogenannten Impfschädigungen zuwenden, die nach der Impfung hier und da beobachtet werden und den Impfgegnern immer wieder Veranlassung geben, in maß- und kritiklos übertriebener Weise gegen die so segensreichen Bestimmungen des Impfgesetzes Sturm zu laufen. Die Forderung, daß die Ausführung der Impfung unter Beobachtung strenger Asepsis, also namentlich mit sterilen Instrumenten geschieht, und daß auch jegliche Verunreinigung des Impfstoffes nach seiner Abgabe aus der Anstalt sorgsam vermieden wird, ist selbstverständlich. Daß Übertragungen von Syphilis und Tuberkulose, die früher bei der direkten Verimpfung menschlicher Lymphe vorgekommen sein mögen, heute bei der ausschließlichen Benutzung animalen Impfstoffes nicht zu befürchten sind, ist für den Einsichtigen ohneweiters klar. Bei Verwendung mangel-

hafter Lymphe können aber Eiterungsprozesse bei den Impflingen hervorgerufen werden. Es sind, namentlich aus früheren Zeiten, genügend Beispiele gehäufter derartiger Erkrankungen, die im Anschluß an die Impfung auftraten, beschrieben worden. *Levy* hat über schwere reaktive Entzündungen und Eiterungen berichtet, die er im Elsaß im Jahre 1902 bei Erstimpflingen auftreten sah. Es handelte sich hier aber um die Verwendung einer erst vor 24 bzw. 48 Stunden vom Kalb abgenommenen und mit Glyzerin versetzten Lymphe: Impfungen, die mit dem gleichen Impfstoff 8 Tage später vorgenommen wurden, ergaben völlig reizlose Impfpusteln. Von Eiterungsprozessen ist wohl am häufigsten die als Impetigo contagiosa bezeichnete Erkrankung als Impffolgekrankheit beobachtet worden, aber auch hier stammen die Berichte über das gehäufte Vorkommen der Krankheit zum größten Teil aus der früheren Zeit, wo die animale Lymphe noch nicht so sorgsam hergestellt wurde wie heute, und wo vielfach noch der Impfstoff von Kind zu Kind direkt übertragen wurde.

Man hat auch den Bakteriengehalt der Haut des Impflings als Ursache besonders starker Impfreaktionen angesehen und alle möglichen strengen Desinfektionsvorschriften für das Operationsfeld aufgestellt. Versuche *Freyers*, die von anderer Seite mehrfach bestätigt wurden, haben ergeben, daß auch die Bakterien, die man auf der vorher nur mit Wasser und Seife gewaschenen Haut noch antrifft, für den nach der Impfung eintretenden Reaktionsprozeß bedeutungslos sind. Wurde die Impfung bei den gleichen Personen sowohl an dem einen desinfizierten, als auch am anderen undesinfizierten Arm vorgenommen, so zeigten sich in der Entwicklung der Blattern keinerlei Unterschiede.

Die wichtigste Forderung bezüglich der Vermeidung von Impfschädigungen ist die Verhütung der sekundären Infektion der Impfpusteln, wie sie durch Zerkratzen der juckenden Effloreszenzen mit schmutzigen Nägeln trotz aller Belehrungen so oft eintritt. Das Anlegen von wirksamen Schutzverbänden (z. B. Tegminverband oder Benutzung der vielfach empfohlenen Schutzkapseln) kann hier zweifellos sehr erfolgreich sein, ist aber in der allgemeinen Impfpraxis schwer durchführbar.

Generalisierte Vakzine.

Selten kommt es zur Entstehung einer „generalisierten Vakzine", d. h. zur Ausbildung von Vakzinepusteln auf mehr oder minder ausgedehnten Hautbezirken außerhalb der Impfschnitte (Taf. **98**, *Fig. 3*). Es handelt sich hier oft um mechanische Übertragungen des Vakzinevirus von den Impfstellen aus durch die Finger des Impflings, mitunter aber zweifellos auch um echte Metastasenbildung auf dem Wege der Blutbahn. Die Lymphe an sich ist für ein solches, in der Regel übrigens unbedenkliches und keine schädlichen Folgen bedingendes Vorkommnis nicht verantwortlich zu machen, es ist vielmehr eine besonders starke individuelle Empfänglichkeit des Impflings der Grund dieser Generalisierung und ebenso der sonst in der Umgebung der Blattern auftretenden stärkeren Reizerscheinungen.

Hiermit sind aber wohl alle ernsteren Gesundheitsstörungen, die der Impfung eines an sich gesunden Menschen zur Last gelegt werden könnten, erschöpft. Gewisse Reaktionen sind unvermeidlich und müssen

vorhanden sein, wenn der Körper eine Immunität gegen das Pockenvirus ausbilden soll. Diese normalen Reaktionserscheinungen sind aber durchaus unbedenklich und gehen schnell vorüber. Wo stärkere lokale Reizzustände bestehen, lassen sie sich durch Bedecken der Pusteln durch Verbände mit Borvaseline, weißer Präzipitatsalbe oder mit essigsaurer Tonerde und durch Ruhigstellung des Armes in der Regel leicht mildern. Kinder, denen wegen irgend welcher Krankheitszustände eine derartige Reaktion ohne Schaden für ihre Gesundheit nach ärztlichem Ermessen nicht zugemutet werden darf, sind von der Impfung so lange zu befreien, als dieser Zustand besteht. Daß alle möglichen schweren Krankheiten durch die Impfung hervorgerufen werden könnten, wie die Impfgegner behaupten, ist durch nichts bewiesen. Obwohl alle behaupteten Schädigungen pflichtgemäß von den Impfärzten zur Anzeige gebracht und diese Fälle mit größter Gewissenhaftigkeit verfolgt werden, haben sich trotz der millionenfach ausgeführten Impfungen niemals stichhaltige Gründe dafür erbringen lassen, daß die Schutzpockenimpfung in ihrer jetzigen Form abgeändert werden müßte oder könnte, ohne daß ihre so segensreiche Wirksamkeit gefährdet wird.

Trockenlymphe.

Die Vakzine läßt sich auch in völlig trockenem Zustande unter Luftabschluß sehr lange in voller Wirksamkeit aufbewahren und widersteht in dieser Form, wie *Tomarkin* durch eingehende Untersuchungen darlegte, äußeren Schädlichkeiten, namentlich der Einwirkung höherer Temperaturen, noch besser als die glyzerinhaltige Lymphe. Die „Trockenlymphe" ist deshalb für die wärmere Jahreszeit und namentlich für die Tropen sehr brauchbar.

Lymphegewinnung bei anderen Tieren.

Außer dem Kalbe eignen sich, wie die Erfahrungen der Franzosen in Saigon gezeigt haben, auch Büffel zur Herstellung von Lymphe. In Nordafrika, wo Rinder und Büffel zum Teil schwer zu erhalten sind, wurden von *Fargin* auch Ziegen dazu verwendet. Die bei letzteren erhaltenen Pusteln trocknen allerdings leicht ein. Ebenso läßt sich bei Pferden und Eseln mit Vakzine und Variola Impfstoff gewinnen (Equine), der für den Menschen brauchbar ist. Es ist auch gelungen, auf der Kutis von Kaninchen mit Blatternimpfstoff und mit Kuhpockenlymphe Eruptionen zu erzeugen, die den Vakzinebläschen beim Rinde ähnlich sind und sich zur Lymphegewinnung eignen.

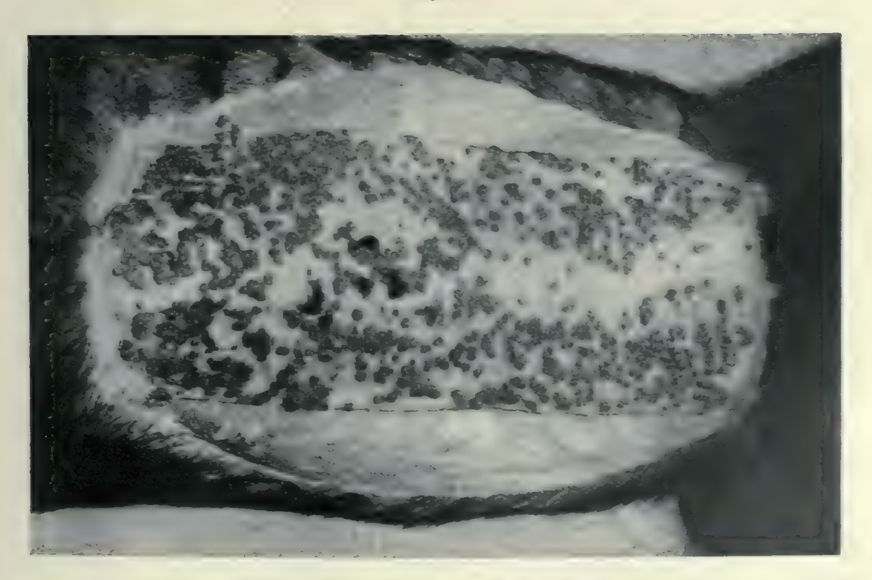
Lapina.

Die Wirkung der Variola und Vakzine auf Kaninchen wurde zuerst im Jahre 1901 von *Calmette* und *Guérin* untersucht. *L. Pfeiffer* und *Voigt* verfolgten in ausgedehnten Versuchsreihen diese Frage weiter und stellten folgendes fest: Der als **„Lapina"** bezeichnete Kuhpockenimpfstoff der Kaninchen hat im wesentlichen die gleichen Eigenschaften wie die von Kühen und Kälbern gewonnene Lymphe. Er liefert bei Erstimpfungen gleich gute Resultate wie Kälberlymphe, zeichnet sich jedoch vor letzterer durch einen milden und reizlosen Verlauf des Impfprozesses aus. Bei Wiederimpfungen wirkt er allerdings anscheinend schwächer als Kälberlymphe. Die Lapina bleibt auch bei längerer Fortzüchtung von Kaninchen zu Kaninchen für den Menschen wirksam und ruft, auf das Rind übertragen, wieder typische Vakzinepusteln hervor. In Glyzerinwasser behält sie ihre volle Virulenz längere Zeit, sicher 3—4 Monate lang. *Voigt* und *Freyer* sind auf Grund ihrer Erfahrungen sogar zu der Schlußfolgerung gekommen, daß die Kaninchenimpfung sich zur Auffrischung abgeschwächter Kälberlymphe eignet. Der Verwendung der Lapina beim Menschen steht auch mit Rücksicht auf etwaige Kaninchenkrankheiten nichts im Wege, da eine Übertragung der letzteren auf den Menschen nicht zu befürchten ist.

Fig. 1.

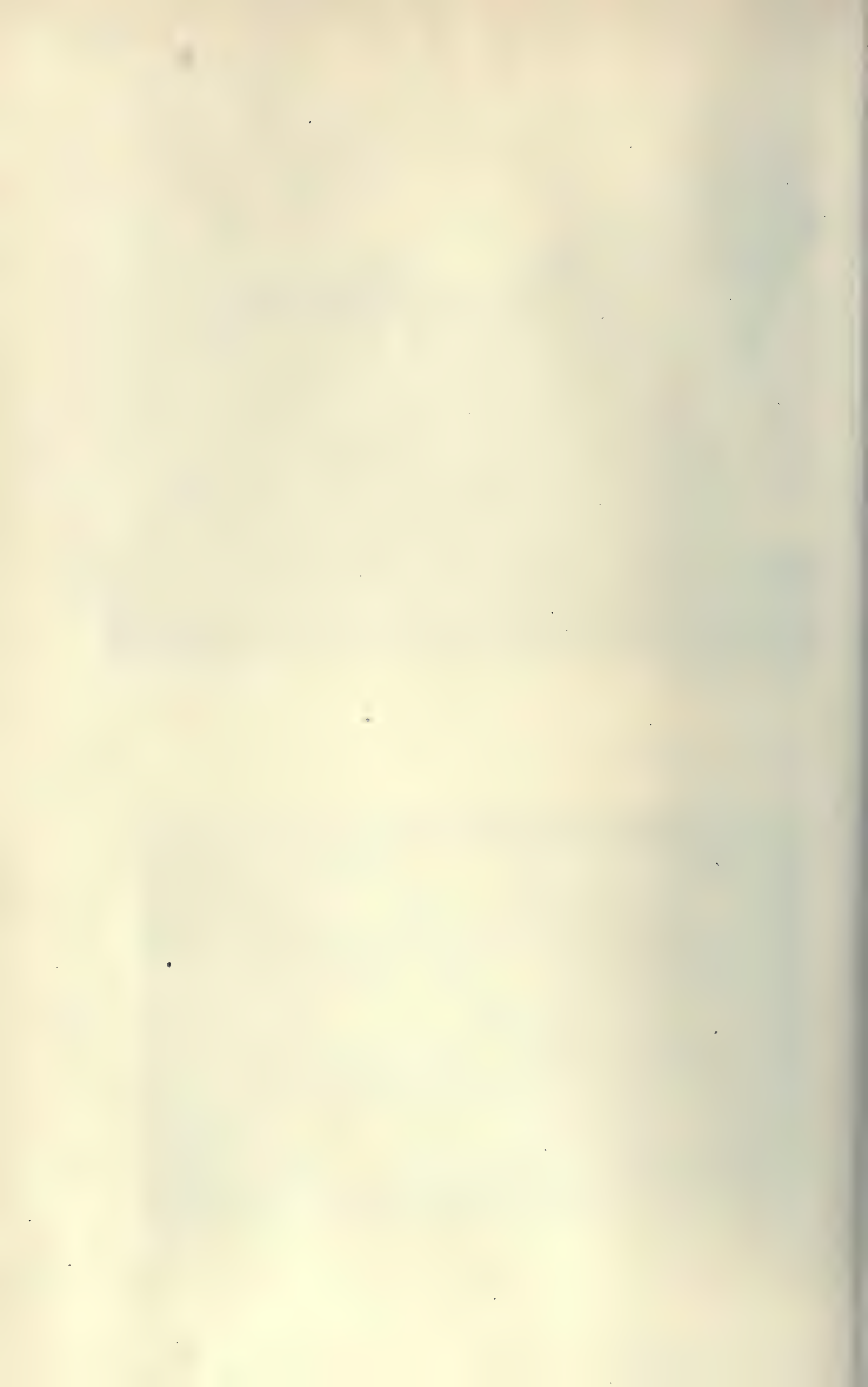
Schnittimpfung beim Rinde.

Fig. 2.



Lapina. Pusteln auf der Rückenhaut eines Kaninchens.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Die Herstellung der Lapina geschieht in folgender Weise. Der Rücken weißer Kaninchen wird in einer etwa handtellergroßen Fläche rasiert, das gereinigte Impfgebiet mit Sandpapier abgerieben oder skarifiziert und die Kälberlymphe eingerieben. Nach etwa 4 Tagen treten typische, gelbe, flache Bläschen mit zentraler Delle auf, die sehr bald unter Bildung einer Kruste eintrocknen (Taf. **101**. *Fig. 2*). Bevor die Eintrocknung erfolgt, wird das Tier getötet, abgebalgt, das Fell ausgespannt und die Impffläche mit einem Löffel abgekratzt. Der gewonnene Rohstoff, dem reichlich Haare beigemengt sind, wird mit etwa der 3fachen Menge Glyzerinwasser verrieben, mit einer kleinen, speziell für diesen Zweck konstruierten Presse durch ein Sieb getrieben und ist dann gebrauchsfertig.

Obwohl die Lapina die von Kälbern gewonnene Lymphe für allgemeine praktische Impfzwecke nicht ersetzen kann, ist die Kaninchenimpfung doch empfehlenswert, um in Gegenden, wo Kälber nicht erhältlich sind (z. B. in den Tropen), leicht und bequem Impfstoff herzustellen. Auch für diagnostische Zwecke kann die kutane Impfung von Kaninchen wegen der Erzeugung typischer Impfpusteln wertvoll sein.

Verlauf der Pockenimpfung beim Affen.

Beim Affen verläuft der Vakzinationsprozeß ähnlich wie beim Menschen. *Brinckeshoff* und *Tyzzu* haben in Manila den Variolaverlauf bei Affen näher studiert und festgestellt, daß zunächst an der Impfstelle eine spezifische Lokalreaktion auftritt. Sobald die Pockenpustel auf der Höhe der Entwicklung ist, beginnt die Allgemeinreaktion. Unter hohem Fieber und Allgemeinerscheinungen stellt sich das Exanthem ein, das dem des Menschen ähnlich ist. Das Fieber geht dann lytisch herunter. Der ganze Prozeß ist nach 14 Tagen abgelaufen.

Immunität.

Serologische Immunitätsstudien haben ergeben, daß im Blutserum von Menschen und Tieren, welche die künstlichen oder natürlichen Pocken überstanden haben, spezifische Stoffe auftreten, die als Träger der Immunität anzusehen sind, für therapeutische Zwecke aber wohl kaum Verwendung finden dürften. *Berlère, Chambon* und *Ménard* stellten fest, daß das Serum von Kälbern, die geimpft waren, bei Vermischung mit virulenter Lymphe deren Wirksamkeit im Tierversuch aufhebt. Der Nachweis gelang oft schon am 9., stets aber vom 12. Tage nach der Impfung an. In gleicher Weise wirkt das Serum von vakzinierten Menschen, Pferden und Affen und von Pockenrekonvaleszenten. Schon 3 Monate nach der Impfung waren diese Stoffe in weit geringeren Mengen nachweisbar, nach Verlauf von 10—20 Jahren konnten sie überhaupt nicht mehr gefunden werden. Ihr erstes Auftreten im Blut soll in die Zeit fallen, in der die Virulenz des Pustelinhaltes erlischt.

Die Immunität, die ein Individuum durch die Impfung erwirbt, scheint das Kreisen dieser Schutzstoffe im Blute wesentlich zu überdauern, denn es konnte wiederholt gezeigt werden, daß eine neue Impfung auch dann noch negativ ausfällt, wenn das Blutserum des Geimpften seine antiinfektiöse Beschaffenheit im Tierversuch verloren hat. Auf die Anwesenheit dieser Schutzstoffe im Blute wird die Beobachtung zurückgeführt, daß Frauen, die während ihrer Gravidität die Blattern überstanden, Kinder zur Welt bringen, die gegen Pocken immun sind.

Heller & Tomarkin und *Friedberger* suchten die Natur der Antikörper näher zu studieren und spezifische Ambozeptoren, die man doch als Träger der Schutzkraft annehmen muß, nachzuweisen. Diese Versuche fielen negativ aus. *Klein, v. Konschegg* und *Gastinel* dagegen erzielten mit der Komplementverankerungsmethode nach *Bordet* und *Gengou* günstige Ergebnisse. Als Antigen war am wirksamsten Extrakt von frischen Variolaborken. Die diagnostische Verwertung der Reaktion erfährt allerdings nach *Habetin* dadurch eine bedeutende Einschränkung, daß genügende Mengen von Antikörpern relativ spät, oft erst nach

Eintritt eindeutiger klinischer Symptome auftreten und daß andrerseits auch im Blute Vakzinierter komplementbindende Stoffe vorkommen *(Paul)*. Nach den Untersuchungen von *Panten* und *Jakobsthal* scheint auch die Präzipitationsreaktion verwertbar zu sein, wenn sie bei Mischung eines fraglichen Pustelinhaltes mit dem Serum gegen Variolavakzine hochimmunisierter Kaninchen positiv ausfällt.

Mit der Bildung von Antikörpern stehen offenbar auch die Unterschiede der Reaktionen bei erstmalig Vakzinierten und Revakzinierten in Zusammenhang, auf die besonders *v. Pirquet* aufmerksam gemacht hat (vgl. S. 1192). Durch die Erstimpfung wird im menschlichen Organismus eine Allergie erzeugt, d. h. ein Zustand veränderter Reaktionsfähigkeit auf Einverleibung neuer gleichartiger Infektionsstoffe. Die Allergie kann eine völlige, wahre Immunität sein. Eine solche kommt indessen nur ausnahmsweise zustande und besteht nur kurze Zeit nach einer mit Fieber und Drüsenschwellung verlaufenen Erstimpfung; nach der Revakzination tritt völlige Unempfindlichkeit nie ein. Die durch die Vakzination und Revakzination oder das Überstehen der Variola hervorgerufene Allergie äußert sich darin, daß der Organismus fortan in anderer Weise reagiert, als bei der ersten Infektion. *v. Pirquet* unterscheidet: 1. die maximale Frühreaktion des oftmals Vakzinierten und die beschleunigte Reaktion mit übermäßiger Areabildung als Folge einer Überempfindlichkeit des Organismus und 2. als Zeichen einer Überempfindlichkeit die kaum sichtbare Frühreaktion, die beschleunigte Reaktion mit ganz kleiner Area und die verschiedenen Formen der Variolois Vakzinierter, letztere natürlich, wenn es sich um Variolainfektion handelt. Die Frühreaktion führt *v. Pirquet* auf den Zusammentritt des Giftes mit den vorhandenen Antikörpern zurück, ja überhaupt alle an der Infektionsstelle sich abspielenden Entzündungserscheinungen und das allgemeine Blatternexanthem werden durch diese Verbindung zweier Komponenten erklärt. Wenngleich diese Annahme *v. Pirquets* noch weiterer experimenteller Stützen bedarf, so erscheinen doch seine Auffassungen auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse über Immunität durchaus plausibel und regen zu weiterer Forschung an.

Die Versuche einer passiven Immunisierung des Menschen und des Tieres gegen das Virus der Variolavakzine haben die verschiedenartigsten Resultate ergeben je nach der Menge des verwendeten Serums, der Art seiner Applikation und namentlich der zwischen Impfung und Blutentnahme verstrichenen Zeit. Als feststehend kann man ansehen, daß nur große Mengen eines kurz nach der Impfung gewonnenen Immunserums einen leidlichen Impfschutz verleihen können. Serum, das 16 Tage nach der Impfung oder noch später entnommen wird, erweist sich als wirkungslos.

Pockenbekämpfung und -prophylaxe.

Die zur **Bekämpfung und Verhütung von Pockenepidemien** zu treffenden Maßnahmen sind im Deutschen Reichs-Seuchengesetz vom 30. Juni 1900 und der vom Bundesrat am 28. Januar 1904 herausgegebenen „Anweisung zur Bekämpfung der Pocken" festgelegt. Es ist die Anzeigepflicht für alle Pockenerkrankungs- und -verdachtsfälle vorgeschrieben und in jedem derartigen Falle den beamteten Ärzten eine strikte Weisung zur Ermittlung der Infektionsquellen gegeben.

Die strenge Isolierung eines jeden Pockenkranken und Pockenverdächtigen ist die erste und wichtigste Forderung, um eine Weiterverbreitung des Infektionsstoffes zu verhüten. Da der letztere, wie früher erwähnt, sehr resistent ist und durch flugfähige Stäubchen und Tröpfchen außerordentlich leicht weitergetragen wird, bietet die Isolierung in der Wohnung der Patienten keine genügende Sicherheit. In jedem Falle sind daher die Pockenkranken in ein Krankenhaus zu überführen und hier tunlichst in einer abgelegenen Isolierbaracke abzusondern, die luftdicht, geräumig und gut ventiliert sein soll. In gleicher Weise, aber in völlig getrennten Räumen sind alle Krankheitsverdächtigen zu isolieren und zu behandeln, d. h. alle Personen, bei denen Krankheitserscheinungen bestehen, die den Verdacht einer Pockeninfektion erwecken. Da eine Übertragung des Pockenvirus schon vor dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen, ja schon im Inkubationsstadium erfolgen kann, ist auch eine sorgfältige Überwachung und eventuelle Isolierung aller Ansteckungsverdächtigen unerläßlich, d. h. aller der Personen, die in letzter Zeit mit Pockenkranken in Berührung waren.

Die Desinfektionsmaßnahmen haben sich in erster Linie auf die Abscheidungen der Kranken zu erstrecken, die erfahrungsgemäß den Ansteckungsstoff beherbergen, also den Eiter der Pockenpusteln, die Hautschuppen, das Sputum und das Nasensekret. Die Bett- und Leibwäsche, die Taschentücher und die Verbandstoffe sind unmittelbar nach ihrer Benutzung im Krankenzimmer selbst in Behälter mit Desinfektionsflüssigkeiten zu legen und in ihnen hinreichend lange zu belassen. Eine sorgfältige Schlußdesinfektion des ganzen Zimmers und aller seiner Geräte, der Betten usw. ist nach Abschluß der Krankheit anzuschließen.

Die Leichen Pockenkranker sind mit größter Vorsicht zu behandeln. Sie sollen in mit Sublimatlösung getränkte Tücher eingeschlagen und baldmöglichst in einem luftdicht schließenden Sarg verschlossen werden. Beisetzungsfeierlichkeiten sind zu verbieten.

Bei gehäuftem Auftreten der Pocken können noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden, so Verbote größerer Menschenansammlungen (Märkte, Feste u. dgl.), Schließung der Schulen, Ausfuhr- und Einfuhrverbote usw. Das wichtigste und wirksamste Bekämpfungsmittel bietet hier aber die Schutzpockenimpfung. Wo auf Grund landesrechtlicher Bestimmungen Zwangsimpfungen beim Ausbruch einer Pockenepidemie zulässig sind — in Preußen ist dies nach einem Regulativ von 1835 der Fall, ebenso sind in anderen Bundesstaaten entsprechende Verordnungen in Geltung — ist darauf hinzuwirken, daß alle der Ansteckung ausgesetzten Personen, sofern sie nicht die Pocken überstanden haben oder durch Impfung hinreichend geschützt sind, sich impfen lassen. Wo Zwangsimpfungen nicht zulässig sind, ist in geeigneter Weise auf eine weitgehende Durchführung der Schutzpockenimpfung hinzuwirken. Dies gilt besonders für die Bewohner und Besucher von Häusern, in denen Pocken aufgetreten sind, für das Pflegepersonal, die Ärzte, die bei der Einsargung der Pockenleichen beschäftigten Personen, ferner für Leichenbeschauer, Seelsorger, Urkundspersonen, Wäscherinnen, Desinfektoren und, wenn größere Betriebe den Ausgangspunkt von Pockenerkrankungen gebildet haben, für alle

Arbeiter dieser Anlagen. Es ist dafür zu sorgen, daß in den einzelnen bedrohten Ortschaften unentgeltliche Impfungen vorgenommen und die Termine, an denen hierzu Gelegenheit geboten wird, öffentlich bekanntgegeben werden.

Unter den für besondere Verhältnisse geltenden Vorschriften seien die Meldepflicht für zureisende Personen und die strenge Beaufsichtigung der Besucher der Herbergen, Obdachlosenasyle und der fremdländischen Arbeiter besonders hervorgehoben. Da erfahrungsgemäß in Deutschland stets ein großer Prozentsatz der Pockenerkrankungen auf fremdländische Arbeiter entfällt (im Jahre 1905 z. B. 53·5%), ist es von großer Wichtigkeit, daß die Behörden ermächtigt sind, deren Impfung anzuordnen.

Literatur.

Jenner, An inquiry into the causes and effects of the variolae-vaccinae etc. Übersetzt von *Ballhorn*. Hannover 1798. — Neue Übersetzung von *V. Fossel* in „Klassiker der Medizin“, herausgeg. von K. Sudhoff. Leipzig, J. A. Barth, 1911.
Kraus, Die Schutzpockenimpfung. Nürnberg 1820.
Bollinger, Über Menschen- und Tierpocken. *Volkmanns* Samml. klin. Vorträge, 1867.
Tomarkin und *Carrière*, Variola und Vakzine. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 8, 1913.
Lipschütz, Filtrierbare Infektionserreger. Ebenda.
L. Pfeiffer, Die Vakzination. Tübingen 1884. — Hyg. Rundschau, 1905. — Medizinalstatistische Mitt. d. kais. Gesundheitsamtes, Bd. 9.
Hückel, Die Vakzinekörperchen. Jena 1898.
Kübler, Die Geschichte der Pocken und der Impfung. Berlin, A. Hirschwald, 1901.
Peiper, Die Schutzpockenimpfung. Berlin und Wien 1901.
Schulz, Impfung, Impfgeschäft und Impftechnik. Berlin 1891.
Bornträger, Das Buch vom Impfen. Leipzig 1901.
Jochmann, Pocken- und Vakzinationslehre. Wien u. Leipzig, Hölder, 1913.
Kussmaul, Briefe über Menschenpocken und Kuhpockenimpfung. Neu herausgeg. von Gins. Berlin, R. Schötz, 1914.
v. Pirquet, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Leipzig und Wien, Franz Deuticke, 1907.
Heller und *Tomarkin*, Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vakzine brauchbar? Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Tomarkin und *Serebrenikoff*, Über die bakterienfeindlichen und konservierenden Eigenschaften einiger Aufbewahrungsmittel der animalen Lymphe. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 14, 1910.
Haccius, Variola-Vaccine. Genève, Verlag von Georg, 1892.
Paul, Technik und Methodik der Vakzination. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus-Levaditi*. Bd. 1, Jena, G. Fischer, 1908. — Über Aufschließung, Isolierung und Einengung von reinem vakzinalen Virus (*Paschens* Körperchen) aus tierischen Schutzblattern auf mechanischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., 1913. — Zur histologischen Technik des Kornealversuches. Deutsche med. Wochenschr., 1918. — Ätiologische Untersuchungen bei Variola. Übersichtsreferat, Btrge. z. Klinik d. Infekt.-Krankh. und zur Immunit.-Forschg., Bd. 7, 1919.
Freyer, Ein erprobtes Verfahren zur Anzüchtung neuer Variola-Vakzinestämme vermittelst des Kaninchens. Klin. Jahrb., Bd. 22, 1910.
Kirchner, Schutzpockenimpfung und Impfgesetz. Berlin, R. Schötz, 1911.
Voigt, Über die Aufbewahrung des Kuhpockenimpfstoffes in gefrorenem Zustande und über die dazu nötigen Einrichtungen. Hyg. Rundschau, 1913. — Über die Verwendbarkeit der Kaninchen zur Gewinnung des Kuhpockenimpfstoffes. Verh. der 22. Vers. der Gesellsch. für Kinderheilkunde. Meran 1905.
Seiffert und *Hüne*, Gewinnung von keimfreier Lymphe durch Chinosol. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 71, 1913.

Paschen, Zur Ätiologie der Variola und Vakzine. Deutsche med. Wochenschr., 1913. — Über den Erreger der Variolavakzine. — Immunitätsverhältnisse bei Variolavakzine. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung von *Kraus* und *Levaditi*. Erster Ergänzungsband. 1911. — Über die Pockendiagnose. Hyg. Rundschau, 1919.

Fornet, Die Reinkultur des Pockenerregers. Berliner klin. Wochenschr., 1913. — Wiener med. Wochenschr., 1913.

Gins, Über experimentelle Vakzine und Vakzineimmunität. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 82, 1916. — Der Pockenschutz des deutschen Volkes. Berlin. R. Schotz, 1917. — Erfahrungen mit der experim. Pockendiagnose nach *Paul*. Deutsche med. Wochenschr., 1916. — Zur histologischen Technik des Kornealversuches. Deutsche med. Wochenschr., 1918. — Über die Bedeutung der Schutzimpfung für die Bekämpfung der Pocken. Ztschr. f. ärztl. Fortbildg., 1918. — Über Beziehungen zwischen Tier- und Menschenpocken. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 89, 1919.

Ungermann und *Zuelzer*, Beiträge zur experimentellen Pockendiagnose, zur Histologie des kornealen Impfeffektes und zum Nachweis der *Guarnieri*schen Körperchen. Arb. aus d. Reichsgesundheitsamt, Bd. 52, 1920.

Sobernheim, Neues über Pocken und Pockenschutzimpfung. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1919.

Hammerschmidt, Über die Herkunft der *Guarnieri*schen Körperchen. Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 89, 1919.

Böing, Zur Färbung der *Guarnieri*schen Körperchen. Berliner klin. Wochenschr., 1920.

Groth, Über Wertbestimmung der Schutzpockenlymphe. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 92, 1921.

---

64. VORLESUNG.

Maul- und Klauenseuche.

Ähnlich wie die in Vorlesung 61 besprochene Lyssa ist auch die Maul- und Klauenseuche eine gelegentlich auf den Menschen übertragbare Tierkrankheit, deren Ätiologie zwar noch nicht geklärt ist, deren Wesen aber durch experimentelle Studien soweit erforscht werden konnte, daß auf Grund der dabei gewonnenen Erfahrungen eine rationelle Bekämpfung der Seuche in die Wege geleitet, ja sogar wirksame Schutzimpfungsverfahren gegen sie aufgefunden werden konnten.

Eigenschaften des Virus.

Der **Erreger** der Maul- und Klauenseuche ist noch unbekannt. Es sind zwar Mikroorganismen der verschiedensten Art aus dem Inhalt der für diese Krankheit charakteristischen Haut- und Schleimhautblasen gezüchtet und als spezifische Erreger gedeutet worden, aber strenger Kritik haben alle diese Befunde nicht standgehalten. Durch die Untersuchungen von *Frosch* und *Löffler* wissen wir, daß Aufschwemmungen des Blaseninhaltes ihre Infektiosität auch dann nicht verlieren, wenn sie durch bakteriendichte Filter geschickt werden. Wir müssen also annehmen, daß die Erreger der Seuche außerordentlich klein sind und daß es wohl nur an der Unvollkommenheit unserer heutigen optischen Hilfsmittel liegt, daß wir sie nicht sehen können.

Die Züchtungsversuche bieten außerordentliche Schwierigkeiten und haben bisher zu anerkannten Erfolgen nicht geführt. In jüngster Zeit hat *Titze* mitgeteilt, daß es bei einem bestimmten, in seinen Einzelheiten einstweilen noch nicht näher bekanntgegebenen Züchtungsverfahren gelinge, den Erreger der Maul- und Klauenseuche zur Vermehrung zu bringen. In dem besonders zusammengesetzten, flüssigen Nährboden soll eine allmählich an Intensität zunehmende opaleszierende Trübung entstehen, die bei Weiterübertragung auch in den später beimpften Röhrchen auftritt. Mikroskopisch ließen sich in dem getrübten Substrat zwar keinerlei morphologisch charakterisierbare Gebilde nachweisen, die Kulturen hatten aber ausgesprochen antigene Eigenschaften gegenüber Maul- und Klauenseuche-Immunserum. Intravenöse Verimpfung der getrübten Nährflüssigkeit auf gesunde Rinder, Schweine und Meerschweinchen führte zwar, abgesehen von geringgradigem Fieber, nicht zu Krankheitserscheinungen, machte die Tiere aber gegen eine folgende, für Kontrolltiere infektiöse Nachimpfung mit virulenter Lymphe immun.

Über die biologischen Eigenschaften des Virus können wir gewisse Anhaltspunkte gewinnen, wenn wir das Verhalten des infektiösen Inhaltes der Blasen oder der infektiösen Milch prüfen. Es zeigt sich, daß die Resistenz der Erreger gegen Eintrocknung und ebenso gegen unsere gewöhnlichen Desinfektionsmittel sehr gering ist. Kälte können sie gut vertragen, Hitze dagegen nicht. Eine halbstündige Erwärmung auf 65° C tötet sie sicher ab, höhere Temperaturen (80° C) vernichten sie in wenigen Minuten. Dagegen soll sich das Virus in Lymphe, die in geeigneter Weise in Kapillaren aufbewahrt wird, monatelang infektionsfähig erhalten.

Krankheitsbild beim Tier.

Die **Maul- und Klauenseuche,** auch Aphthenseuche genannt, ist eine spezifische Infektionskrankheit und kann niemals autochthon entstehen, sondern ist immer auf eine Ansteckung mit dem von kranken Tieren stammenden Virus zurückzuführen. Die Krankheit ist charakterisiert als ein akutes Blasenexanthem und befällt hauptsächlich Rinder, Schweine, Ziegen und Schafe, wesentlich seltener Pferde, Hunde, Katzen und Geflügel. Außer diesen Tierarten können auch Kamele, Hirsche und Rehe erkranken. Bei Hunden und Katzen ist die Spontanerkrankung wohl stets auf den Genuß infizierter Milch zurückzuführen. Mit Virus von hinreichender Virulenz können experimentell, wie in neuerer Zeit *Waldmann* und *Pape, Ernst, Uhlenhuth* und *Hobmaier* feststellten, auch Meerschweinchen infiziert werden. Nach intravenöser Einverleibung von Lymphe der an der Seuche erkrankten Rinder treten bei Meerschweinchen typische Blasen an den Pfoten auf, deren Inhalt sich erfolgreich weiterverimpfen läßt. *Waldmann* und *Pape* erzielten ein Haften des Infektionsstoffes bei Meerschweinchen auch durch Einreibung in die vorher skarifizierte unbehaarte Plantarfläche des Metatarsus. Es entstehen dabei Blasen, die vom 3. Tage an der langsamen Eintrocknung verfallen. Nach dem Abklingen dieses lokalen Krankheitsprozesses kommt es aber zu einer Generalisierung der Infektion, denn es treten etwa 3—7 Tage nach der Impfung bei den Meerschweinchen, die an einem Beine geimpft waren, an dem anderen, ungeimpften Bein und zuweilen an der Zunge typische Blasen wie an dem geimpften Bein auf. Für die Allgemeininfektion des Meerschweinchen sprechen auch die stärkeren Temperaturschwankungen, die Gewichtsabnahme, die Freßunlust und die Kachexie, der manche Tiere zum Opfer fallen. *Waldmann* und *Pape* konnten auch das Virus in Meerschweinchen fortzüchten und durch Rückimpfungen auf das Schwein mit Virus der 60. Meerschweinchengeneration den Nachweis erbringen, daß es sich um echtes, nicht abgeschwächtes, vielleicht sogar in der Virulenz gesteigertes Maul- und Klauenseuchevirus handelt. Da Spontaninfektionen nach den Versuchen dieser Autoren beim Meerschweinchen nicht vorkommen, dürfte das letztere für wissenschaftliche Studien über die Maul- und Klauenseuche sehr geeignet sein. Kaninchen und Ratten zeigen bei gleicher Infektion keine Blasenbildung, aber fibröse Hautknötchen, die das Virus enthalten, und eigenartige Veränderungen am Maul *(Hobmaier).* Hühner erkrankten nach subkutaner Infektion prompt unter hohem, langwährendem Fieber und Blasenbildung am Zehenballen.

Die Inkubationszeit der Infektion beträgt beim Rinde durchschnittlich 3—6 Tage, beim Schwein 1—2 Tage. Die Prodromal-

erscheinungen bestehen in Freßunlust, starkem Speichelfluß und geringen Fiebererscheinungen. Die Maulschleimhaut oder die Haut zwischen den Klauen ist geschwollen oder entzündlich gerötet. Nachdem diese Erscheinungen 1 oder 2 Tage bestanden haben, kommt es zur Bildung erbsen- bis walnußgroßer Blasen, die durch ein wasserklares seröses Exudat unter Abhebung der obersten Schleimhautschicht oder bei der Klauenseuche durch Vorstülpung der Epidermis gebildet werden. Die Blasen platzen namentlich an solchen Stellen, wo die Schleimhaut straffer mit ihrer Unterlage verwachsen ist oder leicht gedrückt und gezerrt wird, schon am Tage ihrer Entstehung; an den gegen äußere Einwirkungen mehr geschützten Stellen dagegen können sie sich mehrere Tage erhalten. Die nach dem Platzen vom Epithel oder von der Epidermis entblößten Stellen sind schmerzhaft und heilen infolge des eingeriebenen Schmutzes nur langsam ab. Im Maul trifft man die charakteristischen Veränderungen meist am Körper des Oberkiefers, am Zahnfleisch und an der Lippenschleimhaut. Bei ausgedehnter Blasenbildung im Maul verweigert das Tier die Futteraufnahme und verliert infolgedessen schnell an Gewicht. Die Affektion der Klauen, bei der die Blasen besonders an der Haut der Krone, im Vorderteil und zwischen den Spalten auftreten, bedingt eine Lahmheit der betroffenen Gliedmaßen. Bei den weiblichen Tieren bilden sich vielfach auch am Euter, besonders an den Zitzen, Blasen aus. Schafe, Ziegen und Schweine erkranken in der Regel nur an der Klauenseuche, Pferde nur an Maulseuche. Wenn bei Schweinen auch die Maulschleimhaut affiziert ist, greift der Krankheitsprozeß meist noch auf die Rüsselscheibe über.

Bei gutartigem Verlauf der Seuche kommt es etwa im Verlauf einer Woche zum Abheilen der Blasen und zu allmählicher Genesung. Zuweilen treten aber bösartige Formen auf, die durch schwere Katarrhe der Respirationswege und ausgedehnte Entzündungen der Magendarmschleimhaut kompliziert werden. In diesen Fällen tritt der Tod der Tiere vielfach am 4.—6. Krankheitstage ganz plötzlich unter dem Bilde der Herzlähmung ein. Die Sektion ergibt dann schwere Veränderungen am Herzmuskel, der ein gelbgeflecktes Aussehen zeigt und auffallend mürbe ist, ferner ein blutigseröses Exsudat im Herzbeutel, Blutungen des Epikards und meist auch Zeichen schwerster Gastroenteritis.

Bei jungen Kälbern, seltener bei ausgewachsenen Tieren, gesellt sich zu der Erkrankung der Maulschleimhaut häufig eine akute Gastroenteritis, die zweifellos mit der Aphthenseuche in ursächlichem Zusammenhang steht. Ob bei dieser Erkrankungsform die spezifischen Erreger mit dem Speichel verschluckt werden und sich dann auf der Schleimhaut des Magendarmkanals ansiedeln, oder ob resorbierte toxische Stoffe auf hämatogenem Wege die Entzündung bedingen, ist noch nicht geklärt. Man muß stets bedenken, daß die Erreger zeitweise im Blute kreisen und sich darin vermehren.

Von Nachkrankheiten der Seuche, die auch bei gutartigem Verlauf den Viehbesitzern schwere pekunäre Verluste bringen, sind bei Kühen namentlich Versagen der Milchsekretion und Verkalben sowie die verschiedensten Entzündungsformen an den Klauen und am Euter gefürchtet.

Epidemiologie.

Für die **Epidemiologie** ist zunächst von Wichtigkeit, daß das Virus in dem serösen Exsudat der aphthösen Entzündungsherde und im Speichel der maulseuchekranken Tiere enthalten ist und mit

diesen Sekreten verbreitet wird. Es kommt mit ihnen auf die Streu. in die Krippe und an Hände und Kleidung des Pflegepersonals. Zur Übertragung der Erreger auf andere Tiere des gleichen Bestandes ist also bei mangelnder Vorsicht reichlich Gelegenheit geboten. Nach außen wird die Seuche meist durch Händler, Fleischer und andere Personen verschleppt, die mittelbar oder unmittelbar mit kranken Tieren in Berührung kamen. Ebenso kommt auf Märkten. Weiden und Wegen, die von infizierten Tieren betreten wurden, leicht eine Infektion gesunder Tiere zustande. In neuerer Zeit ist mehrfach auch auf die Möglichkeit der Virusverschleppung durch Federvieh hingewiesen worden. Durch die Federn von Tauben, die sich ihr Futter im infizierten Material suchen mußten, konnte die Krankheit experimentell auf Rinder übertragen werden.

Löffler nahm auf Grund besonderer epidemiologischer Erfahrungen an, daß das Virus der Maul- und Klauenseuche in gleicher Weise, wie dies von den Erregern anderer Infektionskrankheiten der Menschen und Tiere bekannt ist, unter besonderen Umständen in der Maul-, Rachen- oder Nasenhöhle einzelner Tiere noch monatelang nach Ablauf der Krankheit fortvegetieren und durch deren Sekret in infektionstüchtigem Zustande in die Außenwelt entleert werden könne. Ob diese Annahme richtig ist, und in welchem Umfange man mit dem Vorkommen derartiger Dauerausscheider rechnen müßte, wird durch weitere Studien zu klären sein.

Wie die Aufnahme des Virus in den Körper erfolgt, darüber gehen die Meinungen der Autoren noch auseinander. Viele Tierärzte neigen der Ansicht zu, daß der Erreger der Maul- und Klauenseuche nicht nur direkt von der Haut der Klauen oder der Mundschleimhaut aufgenommen wird, sondern auch mit der Inspirationsluft in die Luftwege eindringen und von hier aus durch die Blutbahn zu den für die Erkrankung besonders disponierten Stellen gelangen kann.

Die Virulenz des Infektionsstoffes scheint bei den einzelnen Epizootien sehr verschieden zu sein. Das geht zunächst daraus hervor, daß von der Gesamtzahl der empfänglichen Tiere eines Bestandes mitunter nur etwa 60—70% erkranken, während bei einer anderen Epizootie kein einziges Tier, das der Ansteckung ausgesetzt war, verschont bleibt. Auch der Verlauf der Seuche ist je nach der Virulenz der Erreger verschieden. Es gibt Seuchenausbrüche, dei denen keine nennenswerten Verluste eintreten, und wiederum solche, bei denen sehr viele Tiere der Infektion zum Opfer fallen. In Württemberg wurden z. B. im letzten Seuchengang in einzelnen Gehöften 80—100% Todesfälle festgestellt.

Krankheitsbild beim Menschen.

Erkrankungen des Menschen an Maul- und Klauenseuche kommen vor, aber die Empfänglichkeit des Menschen für das Virus ist im allgemeinen gering. Meist ist die Milch von Kühen, die am Euter die charakteristischen Blasen aufweisen, die Infektionsquelle. Auch Butter und Käse, die aus solcher Milch hergestellt sind, können in Frage kommen. Bekannt sind die Selbstversuche von *Hertwig, Mann* und *Villain*, die rohe, frisch ermolkene Milch von einer an hochgradiger Aphthenseuche erkrankten Kuh tranken und sämtlich am 2. Tage unter Fiebererscheinungen typische Blasen auf der Mundschleimhaut und an den Händen bekamen. Durch den Milchgenuß erkranken naturgemäß relativ am häufigsten Kinder, namentlich Säuglinge. Gleichzeitige Infektionen verschiedener Personen ein und derselben Familie werden häufiger beobachtet. Mehrfach ist berichtet worden, daß in der Umgebung

ernsterer Krankheitsfälle leicht verlaufende Stomatitisfälle und Durchfallerkrankungen in größerer Zahl auftraten. Es kommt also wohl ein großer Teil der leichten Fälle gar nicht zur ärztlichen Kenntnis. Die Pfleger und Melker kranker Tiere können sich auch dadurch infizieren, daß sie infektiöses Sekret an ihre Hände bekommen und dann unbewußt beim Essen usw. in den Mund übertragen. Ferner werden zuweilen Ansteckungen bei den Schlächtern auf Viehhöfen beobachtet.

Auch beim Menschen geht dem Ausbruch der eigentlichen Krankheitserscheinungen ein Prodomalstadium voraus, dessen Symptome in leichtem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und allgemeiner Mattigkeit bestehen. Die Schleimhaut des Mundes schwillt an und ist stark gerötet und schmerzhaft; zudem besteht starker Speichelfluß. Ähnlich wie bei den kranken Tieren bilden sich Blasen auf der Schleimhaut der Lippen und Wangen und an der Zunge, seltener auch äußerlich in der Umgebung des Mundes und der Nase. Wenn die Blasen platzen, entstehen schmerzhafte Geschwürsflächen. Die regionären Lymphdrüsen sind meist geschwollen. Bei Melkern und Knechten, die kranke Tiere gepflegt haben, kommt es mitunter zur Bildung von Aphthenblasen an den Fingern. Auch Erkrankungen an den Zehen, ja sogar Blasenbildungen an den weiblichen Brüsten sind mehrfach beschrieben worden. Bei Kindern werden auch Magendarmkatarrhe im Gefolge der Aphthenseuche beobachtet. Wir haben also beim infizierten Menschen im wesentlichen die gleichen Krankheitsformen, die auch das kranke Tier aufweist. Beim Menschen verläuft die Infektion in der Mehrzahl der Fälle günstig. Daß sie unter besonderen Umständen aber auch tödlich enden kann, lehrt ein von *Veiel* bei einer 33jährigen Frau beobachteter Krankheitsfall. Therapeutisch haben sich nach dem Urteil verschiedener Autoren bei der Erkrankung des Menschen die Salvarsanpräparate bewährt.

Diagnose.

Die **Diagnose** der Maul- und Klauenseuche beim Tier ist nicht schwer, wenn es sich um typische Fälle handelt. Beim Menschen dagegen kann die Erkennung der Krankheit große Schwierigkeiten bereiten, wenn nicht bestimmte anamnestische Angaben auf die Ätiologie der Infektion hinweisen. Es können gutartige Aphthen und Stomatitis ulcerosa namentlich bei Kindern differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Da wir die Erreger weder im mikroskopischen Präparat, noch auf kulturellem Wege nachweisen können, bliebe zu einer absoluten Sicherstellung der Diagnose nur eine intravenöse Verimpfung des aufgeschwemmten Blaseninhaltes auf Rinder oder Schweine übrig.

Bekämpfung.

Die **Verhütung und Bekämpfung** der Aphthenseuche ist durch veterinärpolizeiliche Bestimmungen geregelt.

Letztere verlangen auf Grund der Meldepflicht in erster Linie eine strenge Isolierung der erkrankten Tiere, Absperrung der befallenen Gehöfte und der zugehörigen Weideflächen vom Verkehr, Verbot oder Beschränkung der Viehmärkte, Körungen usw. und eine gründliche Desinfektion der Stallräume und Utensilien nach Erlöschen der Seuche. Die unschädliche Beseitigung des als infiziert anzusehenden Düngers ist streng zu überwachen, ebenso die einwandfreie Behandlung der Kadaver und Kadaverteile (Fleisch, Häute, Blut, Eingeweide, Hörner, Klauen usw.) der an der Seuche gefallenen Tiere. Wenn Seuchengefahr besteht, empfiehlt es sich, frisch angekaufte Tiere einer 14tägigen Isolierung und Beobachtung zu unterziehen. Besondere Aufmerksamkeit ist den sogenannten Treiberschweinen zuzu-

wenden, die erfahrungsgemäß sehr oft die Krankheit verbreiten. Ist in Schlachthöfen die Maul- und Klauenseuche ausgebrochen, so ist alles dort eingestellte Vieh schleunigst zu schlachten und dann vor Neuantrieb eine gründliche Desinfektion des ganzen Schlachthofes vorzunehmen. Milch darf aus Gehöften, die als verseucht erklärt wurden, in ungekochtem Zustande nicht abgegeben werden, besonders nicht an Sammelmolkereien, von denen aus die Krankheit erfahrungsgemäß sehr oft verbreitet wird. Daß sich der Ausbruch der Seuche unter den Tieren durch eine spezifische Schutzimpfung wirksam verhüten läßt, werden wir später sehen.

Für die persönliche Prophylaxe des Menschen genügt es in der Regel, daß der Genuß ungekochter Milch und von Butter und Käse, die aus solcher hergestellt sind, vermieden wird. Der Genuß des Fleisches maul- und klauenseuchekranker Tiere wird zu Erkrankungen kaum jemals Veranlassung geben. Im Gesetz über die Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 3. Juni 1900 und in den dazugehörigen Ausführungsbestimmungen ist angeordnet, daß, falls keine schwere Begleitkrankheit vorliegt, nur die krankhaft veränderten Stellen und die wertlosen Teile der kranken Tiere (Klauen) unschädlich zu beseitigen sind. Kopf und Zunge können unbedenklich freigegeben werden, wenn sie unter amtlicher Aufsicht in kochendem Wasser gebrüht werden. Für Leute, die mit den an Aphthenseuche erkrankten Tieren zu tun haben, sind größte Sauberkeit und wiederholte Waschungen mit desinfizierenden Lösungen notwendig.

Immunität.

Daß Tiere durch Überstehen der Maul- und Klauenseuche eine **Immunität** gegen spätere Erkrankungen erwerben können, steht außer Zweifel. Man sieht sehr häufig, daß unter größeren Viehbeständen, in denen vor nicht allzulanger Zeit die Krankheit herrschte, bei Neueinschleppung des Virus nur solche Tiere erkranken, die später angekauft wurden, während die übrigen, obwohl sie direkt zwischen den kranken Tieren stehen, gesund bleiben. Aber die Dauer der Immunität scheint sehr verschieden zu sein. Mitunter erstreckt sie sich über mehrere Jahre, man findet aber auch Fälle, in denen Tiere schon nach sechs Monaten zum zweitenmal infiziert werden. Nach den praktischen Erfahrungen, die während des letzten Seuchenganges gewonnen wurden, hat es den Anschein, als ob die durch das natürliche Durchseuchen ausgebildete Immunität nicht gegen alle Stämme des Krankheitsvirus gleichmäßig wirksam sei. Die Tatsache, daß Tiere schon bald nach Ablauf einer ersten Infektion erneut, und zwar auch schwer erkranken können, wäre demnach dadurch zu erklären, daß das zweite Virus von dem ersten immunisatorisch verschieden war.

Waldmann und *Pape* untersuchten experimentell, wie lange Zeit nach der Infektion eine Neuinfektion mit demselben Virusstamm haftet. Es ergab sich, daß bereits gleichzeitig oder unmittelbar nach der Emption der Bläschen eine Superinfektion bei Schweinen, die intravenös infiziert waren, nicht haftet. Durch Prüfungen an Meerschweinchen wird sich leicht feststellen lassen, wann die Schutzstoffe im Blut auftreten und ob diese frühe Unempfänglichkeit gegen die Superinfektion überhaupt auf spezifische Antikörper oder auf Erhöhung der Resistenz zurückzuführen ist.

Schutzimpfung.

Für Viehbesitzer, die ihre Bestände vor den großen Verlusten, die eine Verseuchung mit Aphthenerkrankung im Gefolge hat, schützen wollen, ist die Möglichkeit wirksamer **Schutzimpfungen** von besonderem

Interesse. Hier bieten sich aber große Schwierigkeiten, die besonders in der Unmöglichkeit einer Züchtung des Erregers und seiner außerordentlich schwankenden Virulenz begründet sind.

Namentlich *Hecker*, *Löffler* und *Frosch* haben sich um die Auffindung und Verbesserung der Schutzimpfungsverfahren große Verdienste erworben. Das Blutserum von Rindern, die Maul- und Klauenseuche überstanden haben, enthält zwar Schutzstoffe, die, zusammen mit virulenter Lymphe Tieren eingespritzt, die Wirkung der letzteren aufheben. aber die Menge der wirksamen Stoffe ist im Rekonvaleszentenblut so gering, daß für reine Serumimmunisierungen zu große Dosen verwendet werden müßten. Es galt also, die Immunität der serumliefernden Tiere durch Injektion steigender Dosen des Virus hochzutreiben, um hochwertiges Serum zu erzielen. Die Lymphe, die zu diesen Immunisierungen nötig ist, wird aus dem Inhalt der Aphthenblasen gewonnen und nach Verdünnung mit steriler Kochsalzlösung durch Berkefeldfilter geschickt, um die darin enthaltenen Bakterien und Schmutzteilchen zu entfernen. *Löffler* stellte fest, daß das Schwein das geeignetste Tier zur Gewinnung größerer Lymphmengen ist, und daß sich zur Prüfung des Schutzwertes der Immunsera besonders Ferkel eignen. Dadurch, daß er Pferde längere Zeit mit steigenden Mengen des Virus intravenös vorbehandelte, erzielte er schließlich Sera, von denen 5 bis 20 *ccm*, je nach der Größe der Tiere, genügten, um Schweine und Schafe inmitten kranker Tiere wirksam vor der Infektion zu schützen. Die Dauer des Impfschutzes ist aber sehr begrenzt.

Für Rinder ist das an Pferden gewonnene Serum weniger wirksam. Hier muß ein hochwertiges Immunserum verwendet werden, das durch planmäßige Vorbehandlung an Rindern selbst hergestellt wird. *Löffler* hat festgestellt, daß man Rinder durch etwa alle 10 Tage wiederholte Einspritzungen von 20 *ccm* eines solchen Rinderserums über einen beliebig langen Zeitraum vor der natürlichen Ansteckung schützen kann, und daß in der Regel 4 solche Injektionen genügen, weil die Seuchengefahr im Einzelfalle sich nur selten auf eine längere Zeit erstrecken wird. Das Serum entfaltet bis zu einem gewissen Grade auch Heilwirkungen.

Soll eine länger dauernde Immunität erreicht werden, was für die praktische Brauchbarkeit des Verfahrens unbedingt erforderlich ist, so käme eine aktive Immunisierung in Betracht. Die Vorbehandlung mit stark abgeschwächtem Infektionsstoff, nämlich mit Lymphe, die entweder durch 12stündiges Erhitzen auf 37° C oder durch länger dauernde Lagerung im Eisschrank unwirksam gemacht ist, gibt, obwohl ihr eine immunisierende Wirkung zweifellos zukommt, keine gleichmäßigen Resultate, offenbar weil die Virulenz bei Lymphen verschiedener Herkunft allzusehr schwankt und infolgedessen ein sicherer Maßstab für die Beurteilung der Wirksamkeit des abgeschwächten Präparates fehlt. Es gelang *Löffler* schließlich, ein kombiniertes Immunisierungsverfahren auszuarbeiten, das allerdings mehrmalige Vorbehandlung der zu immunisierenden Tiere erfordert, dafür aber, abgesehen von seiner Kostspieligkeit, weitgehenden Erwartungen zu entsprechen scheint. Das Verfahren besteht darin, daß zunächst durch subkutane Einspritzung eines Serum-Lymphgemisches eine Grundimmunität erzielt wird. Das Serum sowohl wie die Lymphe muß vor der Abgabe im Tierversuch genau austitriert sein. Die zu verwendenden Mengen beider Substanzen sind so zu wählen, daß die Lymphe zwar nicht mehr krankmachend wirken, aber dennoch eine Reaktion des Körpers und infolgedessen die Bildung von Schutzstoffen auslösen kann. Durch spätere Einspritzung geringer Lymphmengen wird dann die Grundimmunität gesteigert: es sollen nach etwa 3½ Wochen 0·003 *ccm*, dann nach 12—14 Tagen 0·01 *ccm* und nach weiteren 12—14 Tagen 0·04 *ccm* Lymphe subkutan injiziert werden. Mit dieser Methode soll sich eine hochgradige und mindestens ½—1 Jahr dauernde Immunität erreichen lassen.

Das letztgenannte, immerhin sehr teure und von allerhand Zufälligkeiten abhängige Immunisierungsverfahren würde sich, weil der volle Impfschutz erst nach mehreren Wochen eintritt, besonders für Bestände eignen, in denen Erkrankungen noch nicht vorgekommen sind. Wenn es gilt, in Stallungen oder Gehöften, in denen die Seuche bereits ausgebrochen ist, Immunisierungen vorzunehmen, ist es nach den Erfahrungen, die bei den ausgedehnten Epizootien der letzten Jahre gesammelt sind, empfehlenswert, das *Löffler*sche Immunserum zu sog. Notimpfungen zu verwenden und die Tiere nachher mit dem Speichel oder Aphthensaft erkrankter Rinder zu infizieren, um dadurch die nachträgliche Ausbildung einer aktiven Immunität anzuregen. Nach *Schern* genügen wahrscheinlich 2 *ccm* des hochwertigen Serums auf den Zentner

erwachsenes Rind und bei Kälbern 1—2 *ccm* für jedes Tier, um Todesfälle zu verhüten. In großem Umfange und mit bestem Erfolge wurde in letzter Zeit das leichter erhältliche Serum von rekonvaleszenten Rindern für solche Notimpfungen verwendet. Von 3630 Rindern, die *Zinck* beispielsweise mit Rekonvaleszentenserum behandelte, sind 147 (= etwa 4%) an der Seuche gefallen oder wegen ihr notgeschlachtet worden. Durch die Serumimpfung (erkrankte Tiere erhielten 30—100, ansteckungsverdächtige 30—60, gesunde 20—40 *ccm* subkutan) wurde die Anzahl der Todesfälle erheblich vermindert und der Verlauf der Seuche wesentlich gemildert. In entsprechender Weise bewährte sich auch die Verimpfung des Blutes durchgeseuchter Schweine bei der Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche der Schweine. Bei der aktiven und der kombinierten Immunisierung ist stets zu bedenken, daß unvorsichtiges Arbeiten mit der Lymphe eine Verschleppung des Infektionsstoffes zur Folge haben kann.

Literatur.

Casper, Maul- und Klauenseuche, Handb. der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle* u. *v. Wassermann*, 2. Aufl., Bd. 6, 1912. — Schutzimpfungen gegen Maul- und Klauenseuche. Handb. der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* u. *Levaditi*, Bd. 1, 1908.

Ebertz, Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche und ihre praktische Anwendung. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde, 1900.

Friedberger u. *Fröhner*, Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. 7. Aufl., Stuttgart 1908.

Himmel, Impfungen mit *Löffler*schen Maul- und Klauenseuchenserum. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1920.

Hutyra u. *Marek*, Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere. 4. Aufl., Jena. G. Fischer, 1913.

Löffler, Die Serotherapie, die Seroprophylaxie und die Impfung bei Maul- und Klauenseuche und deren Wert für die Veterinärpolizei. Bericht über den 9. internationalen tierärztl. Kongreß im Haag, 1909.

Löffler u. *Frosch*, Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Wochenschr., 1897 u. 1898.

Löffler u. *Uhlenhuth*, Über die Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche. Ebenda, 1901 u. 1903.

Merkblatt über Notimpfung gegen bösartige Maul- und Klauenseuche. Ausgearbeitet von der Bayerischen veterinärpolizeilichen Anstalt. Deutsche tierärztl. Wochenschrift, 1920.

Nocard, La sérothérapie anti-aphtheuse. Revue générale de méd. vétér., 1903.

Schern, Über Notimpfungen gegen Maul- und Klauenseuche in der Praxis und über Versuche mit kleinen Dosen *Löffler*-Serums. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1920.

Titze, Die Probleme der Maul- und Klauenseucheforschung unter Berücksichtigung des letzten Seuchenzuges. Arch. f. wissenschaft. und prakt. Tierheilkunde. Bd. 47, 1921. — Die Züchtung des Erregers der Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1922.

Veiel, Über Maul- und Klauenseuche beim Menschen. Münch. med. Wochenschr., 1920.

Uhlenhuth, Über den heutigen Stand und den weiteren Ausbau der Maul- und Klauenseucheforschung. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1920. — Übertragung der Maul- und Klauenseuche auf Meerschweinchen. Deutsche med. Wochenschr., 1921.

Waldmann u. *Pape*, Die künstliche Übertragung der Maul- und Klauenseuche auf das Meerschweinchen. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1920. — Experiment. Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche. Ebenda 1921.

Zinck, Serumimpfung zur Bekämpfung der bösartigen Maul- und Klauenseuche mit Rekonvaleszentenserum. Münch. tierärztl. Wochenschr., 1920.

65. VORLESUNG.

Trachom.

Molluscum contagiosum. Verrucae.

Trachomkörperchen.

Halberstädter und *v. Prowazek* fanden im Jahre 1907 bei Trachomkranken auf Java charakteristische Gebilde in den Epithelzellen der Konjunktiva, faßten sie als Entwicklungsstadien von Mikroorganismen, die den Chlamydozoen zuzurechnen seien, auf und stellten sie als die Erreger des Trachoms hin. Als erstes unter den Entwicklungsstadien dieser bald allgemein als **„Trachomkörperchen"** bezeichneten Gebilde beobachteten sie einen Zustand der Zelle, in dem sich in der Nähe des Zellkernes ein bei *Giemsa*-Färbung den Farbenton der Nukleolen annehmender Körper von dem Protoplasma des Zelleibes abhebt. Innerhalb dieser Gebilde sind bei geeigneter Färbung rot bis rotviolett erscheinende, runde oder oval gestaltete Körperchen nachweisbar, die nach vorausgegangener Größenzunahme durch Teilung Gestalt und Lagerung von kleinsten Doppelkokken annehmen (Taf. **102**, *Fig. 1*).

Vorkommen in Zellen und Kernen.

Von echten Kokken sind diese Gebilde, die außer den oben genannten Autoren auch *Greeff* schon gesehen hatte, durch ihren außerordentlich geringen Umfang wohl zu unterscheiden. Das aus Plastinmassen gebildete Reaktionsprodukt der Zelle nimmt entsprechend der Vermehrung der in ihm enthaltenen Körperchen an Größe zu, bläht sich auf und zerfällt schließlich. Die Körperchen werden deshalb auch öfters im Plasma ohne jede Spur eines Reaktionsproduktes angetroffen, und zwar zu einer Zeit, in der sie erst in ganz geringer Zahl in der Zelle vorhanden sind, und mitunter auch im Innern des Kernes. Gerade diese intranukleären Körperchen scheinen Veranlassung zum Austritt von Kernsubstanz ins Plasma und somit zur Entstehung des plastinartigen Reaktionskörpers zu geben.

Die Körperchen selbst sind nach der im großen und ganzen übereinstimmenden Beschreibung, die *Halberstädter* und *v. Prowazek*, *Greeff*, *Frosch* und *Clausen*, *di Santo*, *Leber* und *Hartmann* u. a. geben, klein, ziemlich scharf umrandet und stets von einem hellen Hof umgeben. Die Größe der Körner schwankt; sie scheinen später größer zu sein als zu Beginn, also zu wachsen. Einzelne Formen sind bei stärkster Vergrößerung gerade noch sichtbar. Vielfach trifft man 2 Körner dicht zusammenliegend, als ob sie sich gerade geteilt hätten.

Leber und *Hartmann* sahen mehrfach auch eine Verbindung zweier Einzelkörner durch einen längeren Verbindungsfaden in Hantelform.

Färbung.

In Ausstrichen lassen sich die Körperchen besonders gut zur Darstellung bringen, wenn man die Präparate feucht in Sublimatalkohol oder *Herrmann*scher Flüssigkeit (Platinchlorid-Osmium-Essigsäure) fixiert und mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin färbt. Sie erscheinen dann tief schwarz, die Kernmassen grau. Auch die Giemsalösung gibt bei richtiger Anwendung gute Bilder. Bei ihr färben sich die Körperchen im allgemeinen blau. doch wechselt der Farbenton je nach der Färbedauer und Färbekraft der Lösung *(Clausen, di Santo).* Bei Behandlung der Präparate mit saurem Alkohol werden sie rot gefärbt. Der Farbenton allein ist nicht charakteristisch.

Lindner empfiehlt, die lufttrockenen und dann in absolutem Alkohol fixierten Epithelabstriche. Schichtseite nach abwärts, 1 Stunde (oder länger) auf folgender Lösung schwimmen zu lassen: 5 Tropfen Giemsalösung + 10 *ccm* Aq. dest + 1 Tropfen 1 proz. Essigsäure. Darauf Abtrocknen und Einschließen in Zedernöl. Schnitte sollen in der gleichen Lösung 8—12 Stunden verbleiben; dann Alc. absol., Xylol, Zedernöl.

Deutung der Einschluß-körperchen

Die Natur dieser Einschlußkörperchen ist noch nicht erforscht. Die von *Halberstädter* und *v. Prowazek, Frosch Greeff* und *Clausen* vertretene Anschauung, daß es sich um Mikroorganismen handle, wurde von vielen Autoren geteilt, fand aber auch Gegner. Die Anhänger der Parasitentheorie sehen besonders in der Zunahme der Körnchen beim Wachsen des Einschlusses und in dem Auftreten der Doppelformen Beweise für das Vorliegen vermehrungsfähiger Gebilde. Sie nehmen an, daß es sich um Protozoen handeln müsse, denn bei Protozoen sind solche Formen weit verbreitet, bei Bakterien aber bisher nicht bekannt. Da die kleinsten nachgewiesenen Formen an der Grenze der Sichtbarkeit stehen, sei es nicht unwahrscheinlich, daß es auch noch kleinere, invisible Formen dieser Parasiten gebe. Bei strenger Kritik muß aber betont werden, daß sichere Beweise dafür, daß die *Halberstädter-v. Prowazek*schen Körperchen Mikroorganismen oder besondere Entwicklungsformen solcher sind, bisher nicht erbracht sind.

Die Frage, ob die beschriebenen Gebilde für das Trachom spezifisch sind, ist Gegenstand sehr zahlreicher Untersuchungen in den verschiedensten Ländern gewesen. Bei frischen, unbehandelten Trachomfällen wurden sie fast konstant nachgewiesen, bald nach eingeleiteter Behandlung waren sie jedoch nicht mehr aufzufinden. Die Übertragung auf Affen glückte *Halberstädter* und *v. Prowazek* und nach ihnen vielen Autoren (Taf. **102**, *Fig. 2).* Es entwickelte sich bei diesen Tieren eine Konjunktivitis, die dem menschlichen Trachom äußerst ähnlich war. Kontrolluntersuchungen an gesunden oder anderweitig erkrankten Augen fielen zunächst negativ aus.

Einschluß-körperchen bei anderen Krankheiten.

Sehr bald zeigte sich aber, daß die gleichen Körperchen auch bei Blennorrhoea neonatorum *(Halberstädter* und *v. Prowazek, Lindner)* und auch bei der gonorrhoischen Konjunktivis der Erwachsenen *(Flemming)* und bei Follikularkatarrh *(Pascheff, Flemming)* gefunden werden. Ferner konnten die gleichen Befunde erhoben werden bei der Urethritis gonorrhoica eines Mannes, bei einem gonorrhoischen Zervixkatarrh *(Heymann)* und bei gonokokkenfreier Urethritis *(Lindner).* Diese Feststellungen haben verschiedene Autoren *(Lindner,*

Wolfrum u. a.) zu weitgehenden Schlußfolgerungen bezüglich der Bedeutung der Einschlußkörperchen veranlaßt. Sie sehen die letzteren als die Erreger der Prozesse, bei denen sie gefunden worden sind, an, weil es angeblich gelungen sein soll, durch Verimpfung des blenorrhoischen Sekretes auf die Konjunktiva der Affen echtes Trachom zu erzeugen, und sprechen deshalb von einem „Trachom der Säuglinge“ und einem „Trachom der Geschlechtswege“. Die Gonokokken werden, wenn sie gleichzeitig nachweisbar sind, als Mischinfektionserreger aufgefaßt, ja nach *Herzogs* Ansicht sollen die Trachomkörperchen sogar Involutionsformen der Gonokokken darstellen.

Zu derartigen, doch mindestens recht hypothetischen, ja fast abenteuerlichen Auffassungen liegen keinerlei zwingende Gründe vor. Wie *Flemming* mit Recht betont, ist der einwandfreie Beweis, daß durch die Überimpfung des Sekretes von menschlichen Trachomfällen oder von Genitalsekreten auf die Bindehaut der Affen ein echtes Trachom hervorgerufen wird, nicht erbracht. Nicht die Follikelbildung allein darf hierfür als ausschlaggebend angesehen werden, sondern es muß erwiesen sein, daß auch die für das menschliche Trachom besonders charakteristischen sonstigen Veränderungen, die narbige Entartung der Schleimhaut und der Pannus der Hornhaut bei den infizierten Tieren auftreten; und das ist bisher nicht festgestellt worden.

Wir können somit die sogenannten Trachomkörperchen, obwohl sie bei frischen und unbehandelten Fällen von Trachom fast regelmäßig nachweisbar sind, als Erreger des Trachoms nicht hinstellen, sondern können sie nur als zerfallene Reaktionsprodukte der Zellen auffassen, die in katarrhalisch affizierten Schleimhäuten sehr oft angetroffen werden und wahrscheinlich auf die Wirkung invisibler Infektionserreger zurückzuführen sind.

Der Erreger des Trachoms ist noch unbekannt und gehört offenbar zu den Mikroorganismen, die wir mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden noch nicht nachweisen können.

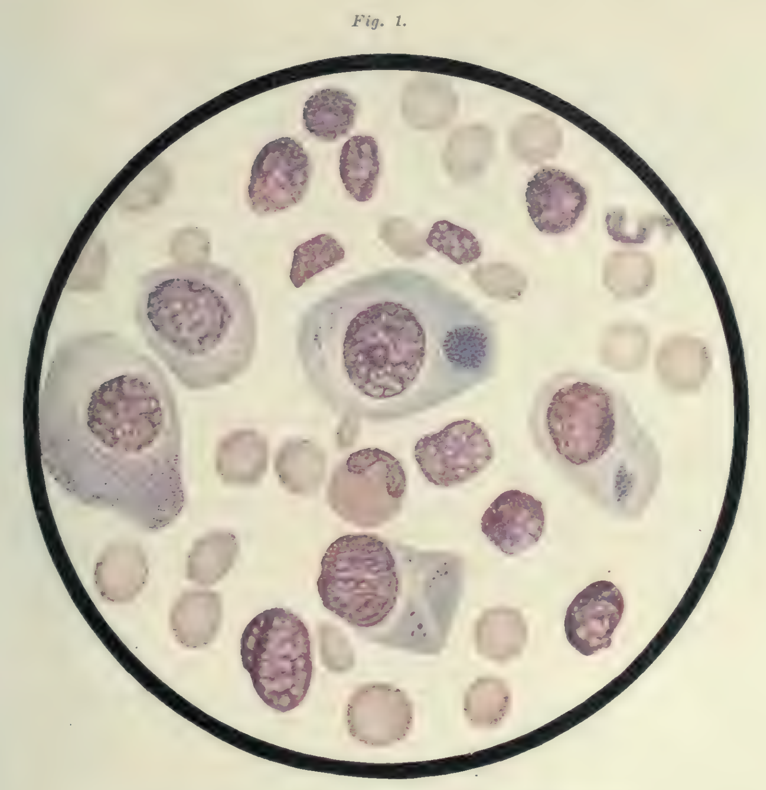
In analoger Weise wird man die Befunde bei der nichtgonorrhoischen Urethritis, der sogenannten „Einschlußblennorrhoe“ (s. S. 491) beurteilen müssen.

Lipschütz stellt das Trachomvirus in die Reihe der von ihm als „dermotrope Virusarten“ bezeichneten filtrierbaren Infektionserreger (s. S. 1130) und grenzt von dieser Gruppe als Untergruppe die Virusarten ab, die eine besondere Affinität zu den Epithelien oder zur Epidermis haben und bei denen eine Verbreitung auf dem Blutwege nicht anzunehmen ist. Außer dem Trachomvirus rechnet er zu dieser Untergruppe noch die unbekannten Erreger des Molluscum contagiosum und der Verrucae. Als

Molluscum contagiosum

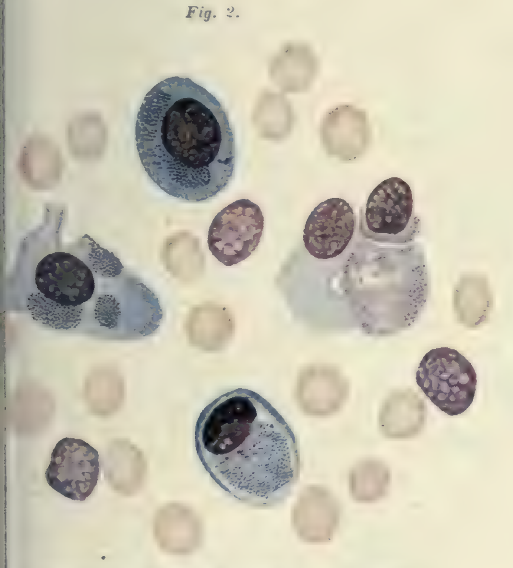
bezeichnet man beim Menschen auftretende multiple, gutartige, kleine, weiche Hautgeschwülste, deren Übertragbarkeit die Dermatologen schon lange kennen. Die eigenartigen „Molluskumkörper“, die man in den oberen Zellagen der Geschwülste regelmäßig findet, wurden von *Paterson*, *Henderson*, *A. Neisser* u. v. a. eingehend studiert und früher für

Fig. 1.



Trachomkörperchen beim Menschen (Ägypter) (*Giemsa*-Färbung).

Fig. 2.



Trachomkörperchen beim Affen nach *Di Santo.* *Giemsa*-Färbung.

Fig. 3.



Zelleinschlüsse in Konjunktivalzellen an Schweinepest erkrankter Schweine.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



die Erreger gehalten. Es handelt sich hier um runde oder ovale, große, scharfbegrenzte Gebilde, die mit Osmiumsäure Fettreaktion geben und durch Jodtinktur gelbbraun, durch Salpetersäure gelbgrün gefärbt werden. Daß es sich bei diesen großen Gebilden nicht um die Erreger handeln kann, wurde im Jahre 1905 durch *Juliusberg* bewiesen, der feststellte, daß die Krankheit auf die Haut Gesunder auch durch Verreibungen von Molluskumgeschwülsten übertragen werden kann, die vorher durch Chamberlandfilter filtriert waren.

Nach *Lipschütz* sind als Erreger des Molluscum contagiosum die etwa $^1/_4\,\mu$ großen, rundlichen, sich hantelförmig teilenden Elementarkörperchen anzusehen, die im Innern der Zellen nachweisbar sind. Sie sind unbeweglich und haben weder eine Geißel noch eine Membran. Zur Darstellung dieses „Strongyloplasma hominis“ *(Lipschütz)* eignet sich besonders das *Giemsa*-Verfahren oder die *Löffler*sche Geißelfärbung. Die Molluskumkörper sind wohl als Teile der Reaktionsprodukte der Zellen (wahrscheinlich keratinartiger Natur) auf die Invasion des filtrierbaren Erregers aufzufassen. Sie entstehen nach einer Inkubationszeit von mindestens 8 Wochen. Die Infektion geschieht offenbar durch direkte Übertragung des Virus in kleine Epithelabschürfungen.

Ähnlich zu beurteilen ist anscheinend die Ätiologie der

Verrucae,

der gewöhnlichen Warzen. Ihre Übertragbarkeit, bei der allerdings ebenso wie bei dem Molluscum contagiosum der persönlichen Disposition eine große Bedeutung zukommt, ist ebenfalls lange bekannt. Daß es sich auch hier um ein filtrierbares Virus handelt, wurde 1907 durch *Ciuffo* gezeigt. Einschlüsse charakteristischer Art sind bisher nicht festgestellt worden.

Literatur.

Heymann, Trachom. *Kolle* und *v. Wassermanns* Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Greeff, Frosch u. *Clausen*, Untersuchungen über die Entstehung und Entwicklung des Trachoms. Arch. f. Augenheilkunde, Bd. 58, 1907 u. 59, 1908.

Clausen, Wie sind die Trachomkörperchen differentialdiagnostisch zu verwerten? Klin. Jahrb., Bd. 21, 1909.

Flemming, Über Chlamydozoen vom Standpunkt des Mediziners. Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 47, Beiheft, 1910. — Untersuchungen über die sogenannten Trachomkörperchen. Arch. f. Augenheilkunde, Bd. 66, 1910.

Halberstädter u. *v. Prowazek*, Über Zelleinschlüsse parasitärer Natur beim Trachom. Arb. aus dem Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. 26, 1907.

Hartmann, Über Chlamydozoen. Ber. üb. d. 4. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriologie, Referate, Bd. 47, Beiheft, 1910.

Leber u. *Hartmann*, Untersuchungen zur Ätiologie des Trachoms. Klin. Jahrb., Bd. 21, 1909.

Lipschütz, Filtrierbare Infektionserreger. *Kolle* u. *v. Wassermanns* Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

di Santo, Untersuchungen über die sogenannten Trachomkörperchen. Klin. Jahrb., Bd. 21, 1909.

66. VORLESUNG.

Verruga peruviana.

Wesen der Krankheit.

Mit dem Namen **Verruga peruviana** wird eine eigenartige Infektionskrankheit bezeichnet, die in gewissen Hochtälern der peruanischen Anden heimisch und durch langdauerndes, zu Anämie führendes Fieber und Auftreten von warzenähnlichen Geschwülsten auf der Haut und den Schleimhäuten der inneren Organe charakterisiert ist.

Die Krankheit ist oft mehrfach in Form großer Epidemien aufgetreten. So fielen ihr z. B. im Jahre 1870 beim Bau der von Lima nach Oroya gehenden Zentralbahn 7000 Arbeiter zum Opfer. Wie die peruanischen Ärzte mit Bestimmtheit angeben, ist sie unter natürlichen Verhältnissen nicht von Person zu Person übertragbar. Daß es sich aber um eine Infektionskrankheit handelt, wird durch die mannigfach gelungenen Übertragungsversuche auf Tiere und auch durch das Experiment eines peruanischen Arztes namens *Carrion* bewiesen, der sich Blut einer Verruga-Geschwulst in die Oberarme impfte und nach 23tägiger Inkubation in typischer Weise tödlich erkrankte. Nach ihm wird das Leiden auch *Carrion*sche Krankheit genannt.

Klinisches Bild.

Die **klinischen Erscheinungen** der Krankheit sind recht verschiedenartig und in ihren Zusammenhängen noch nicht genügend erforscht. Namentlich ist die Frage noch strittig, ob das eigenartige Fieber, das in Peru „Oroyafieber“ genannt wird, als akutes Stadium zur Verrugakrankheit gehört oder durch eine anderweitige gleichzeitige Infektion bedingt wird. Jedenfalls geht häufig der Eruption der Geschwülste eine schwere fieberhafte Erkrankung vorauf, oder eine solche wird beim Ausbruch der Hautaffektion oder auch bei deren Rückbildung beobachtet.

Der Fieberverlauf ist unregelmäßig intermittierend oder remittierend. In den typischen schweren Fällen sind neben der hochgradigen Anämie Ödeme, Hämorrhagien, rheumatische Beschwerden und schwere Krankheitserscheinungen von seiten des Magendarmtraktus und des Nervensystems nachweisbar, die mitunter vor dem Auftreten der Hauterkrankung zum Tode führen. Letztere besteht im Ausbruch miliarer oder großknotiger Geschwülste, die sich vorwiegend im Gesicht und an den Extremitäten entwickeln. Daneben trifft man oft sudaminaähnliche, verhornte, vesikulöse und pustulöse

Effloreszenzen. Auch die Schleimhäute der Mundhöhle, die Konjunktiven und selbst die Magenschleimhaut, das Peritoneum, die Pleura und die Schleimhäute des Respirationstraktus sind mitunter Sitz solcher Veränderungen. Die Effloreszenzen treten in sehr verschiedener Zahl und Größe auf. Sie entwickeln sich in den oberflächlichen oder in den tieferen Teilen der Kutis im Unterhautzellgewebe und stellen in ihrer vollen Ausbildung dunkelrote, stark erhabene bis pilzförmige, platte oder auch höckerige, im ganzen weiche, stark blutende Gebilde dar, die sich später mit Schuppen und Krusten bedecken und oft ulzerieren (Taf. **103**, *Fig. 1*). Sie können sich völlig zurückbilden. Einmaliges Überstehen der Krankheit bedingt die Ausbildung einer anscheinend lebenslangen Immunität.

Ätiologie.

Die **Ätiologie** der Verruga peruviana ist noch dunkel. *Barton* stellte zunächst als Erreger des Oroyafiebers einen zur Paratyphusgruppe gehörigen Bazillus hin, der auch von späteren Untersuchern mehrfach gefunden und für die fieberhafte Allgemeinerkrankung verantwortlich gemacht wurde. Das Verrugaexanthem wird durch ihn aber wahrscheinlich ebensowenig hervorgerufen wie durch die von *Nicolle*, *Letulle* u. a. in den Hautwucherungen nachgewiesenen säurefesten Stäbchen.

Später beschrieben *Barton* (1905), *Biffi* und *Gastiaburu* und andere Autoren eigenartige Zelleinschlüsse in den Erythrozyten der fiebernden Kranken, die die Form kleiner Körnchen oder ganz kurzer plumper Stäbchen zeigten oder anaplasmaähnlich aussahen. Nach *Barton*, der sie zuerst sah, werden diese Einschlüsse Bartonella bacilliformis genannt. *M. Mayer*, *V. Schilling* u. a. sprechen diese Befunde aber als Degenerationsprodukte der roten Blutzellen an, die durch die schwere Anämie zustande kommen.

Mayer, *da Rocha Lima* und *Werner* fanden im Exanthemstadium der Krankheit die Erythrozyten unverändert, aber in den Knoten in den großen spindelförmigen Zellen verschiedenartige Chlamydozoeneinschlüsse, sodaß sie für die eigentliche Verruga ein filtrierbares Virus anzunehmen geneigt sind. Die Einschlüsse sollen in zwei verschiedenen Arten vorkommen: 1. als kleinere, bei Giemsafärbung Kernfärbung annehmende Gebilde von 1—1·5 μ bis zu Erythrozytengröße, teils homogen, teils fein granuliert, paranukleär und auch frei; 2. als größere, hell- oder ziegelrot gefärbte Gebilde, ausgedehntere Teile des Zellprotoplasmas erfüllend, aus distinkten feinen Körnchen zusammengesetzt. Wahrscheinlich gehen beide Formen ineinander über. Sie liegen in großen, homogenen, hellblau-protoplasmatischen Spindelzellen mit großen ovalen Kernen.

Die Mitglieder einer von *Richard P. Strong* geleiteten Expedition, die im Auftrage der Haward-Universität die Krankheit in ihrem Heimatlande eingehend studierte, halten die Abgrenzung des durch die Bartonella bacilliformis hervorgerufenen, häufig tödlich verlaufenden Oroyafiebers von der Verruga peruviana für notwendig. Die ihrem im Jahre 1915 erschienenen Bericht beigefügten Abbildungen sprechen dafür, daß die Bartonella bacilliformis, die auf künstlichen Nährböden nicht wächst, vielleicht ein Parasit ist. Er hat Ähnlichkeit mit dem Erreger des afrikanischen Ostküstenfiebers. In den Endothelzellen der Gefäße finden

sich Einschlüsse. Es gelang nicht, das Oroyafieber auf Tiere zu übertragen. Der Infektionsstoff der Verruga peruviana dagegen ließ sich auf Hunde, Kaninchen und Affen verimpfen. Weder bei diesen Tieren noch bei Menschen, die an der fieberlosen Form der Verruga peruviana litten, waren die beim Oroyafieber nachgewiesenen Blutparasiten und Endotheleinschlüsse zu finden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedenfalls der weiteren Erforschung bei einer größeren Zahl von Fällen zu unterwerfen, ehe sich ein abschließendes Urteil über sie fällen läßt.

Besondere Aussichten bieten hier die Tierversuche. *Jadassohn* und *Kolle,* die in Bern einen Fall dieser Krankheit bei einem Bergführer aus dem Wallis, der sich in Peru infiziert hatte und nach einer mindestens 60tägigen Inkubation erkrankte, beobachten konnten, gelang zuerst die experimentelle Übertragung der Geschwülste auf Affen (Cercopithecus und Rhesus). Bei diesen Tieren traten an den Augenbrauen ganz ähnliche Hautaffektionen auf, wie sie der kranke Mensch bietet (Taf. **103**, *Fig. 2*). Der amerikanischen Kommission *(Townsend)* gelang später, wie schon erwähnt, auch die Übertragung der Krankheit auf Hunde und Kaninchen. Ob die bei verschiedenen Tieren (Pferden, Eseln, Maultieren, Hunden, Schweinen, Lamas, Rindern, Hühnern und Truthähnen) spontan auftretenden verrugaähnlichen Geschwülste, wie manche Autoren annehmen, mit der hier geschilderten Krankheit des Menschen identisch sind, steht noch nicht sicher fest.

Natürliche Übertragung.

Die in Peru allgemein verbreitete Annahme, daß die Krankheit auf den Genuß infizierten Wassers oder auf das Baden in solchem zurückzuführen sei, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Näher lag von vornherein die Annahme, daß das noch unbekannte Virus durch Insekten in den Körper übertragen wird. Dafür spricht besonders das Vorkommen in ganz bestimmten Gegenden, namentlich in den Tälern der Anden. Nach den neueren Feststellungen ist als Überträger eine besondere, ausschließlich innerhalb der Verrugaherde lebende Phlebotomusart anzusehen, die *Townsend* „Phlebotomus verrucarum" nannte. *Townsend* scheint sowohl die natürliche Infektion eines Affen durch infizierte Phlebotomen gelungen zu sein, als auch die Erzeugung der Krankheit bei einem Hunde, dem er eine Verreibung von 20 weiblichen Phlebotomen subkutan injizierte.

Literatur.

Anderson, Verruga peruviana. Verh. d. internat. med. Kongr. zu London. 1913.

Jadassohn u. *Seiffert,* Über einen Fall von Verruga peruviana; gelungene Übertragung auf Affen. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 66. 1910.

Mayer, Über Einschlüsse der Erythrozyten bei Verruga peruviana. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 56, 1910.

da Rocha Lima, „Verruga peruviana" in *Menses* Handb. d. Tropenkrankh., 2. Aufl., Bd. 3, 1914.

V. Schilling, Tropenkrankheiten in *Kraus-Brugsch,* „Spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten", Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, Bd. II/2, 1915.

Strong, Report of First Expedition to South Amerika; Cambridge, Haward University Press, 1915.

Townsend, The transmission of verruga by Phlebotomus. Journ. of Americ. assoc., T. 59, 1913.

Fig. 1.



Fig. 2.



Verruga peruviana.
Fig. 1. Geschwülste im Gesicht des Menschen.
Fig. 2. Krankheitserscheinungen beim experimentell infizierten Affen.
(Nach *Jadassohn.*)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



67. VORLESUNG.

Rinderpest.

Wesen und Verbreitung.

Die Rinderpest ist eine vorwiegend die Rinder befallende Seuche, deren Verheerungen schon seit vielen Jahrhunderten in Asien und Europa gefürchtet waren. Sie ist jetzt hauptsächlich in Afrika und Zentralasien heimisch — daher die Bezeichnung „orientalische Pest" — herrscht aber auch im östlichen Europa, namentlich in den Steppenländern des Balkans und Südrußlands. Die große Ansteckungsfähigkeit der Krankheit wurde in den westeuropäischen Staaten schon verhältnismäßig früh erkannt. Strenge Abwehrmaßnahmen, die in der Tötung aller kranken Tiere und in Sperren gegen die Einfuhr verdächtigen Viehs aus dem Osten bestanden, hatten zur Folge, daß um die Mitte des vorigen Jahrhunderts Europa mit Ausnahme Rußlands und der Balkanstaaten frei von Rinderpest war. In Deutschland ist es seitdem nur in den Jahren 1870/71, 1877 und 1881 zu Neueinschleppungen gekommen, die Ausbreitung ließ sich aber jedesmal schnell im Keime ersticken. In neuester Zeit bedroht die Rinderpest Deutschland aber von Polen und Litauen her, wo sie sich infolge der Nachwirkungen des Krieges bis an die deutschen Grenzen ausgebreitet hat. In Belgien, wo es durch eingeführtes Vieh 1920 zu einer schnellen und starken Verseuchung der Rinderbestände (auch im bisher deutschen Kreise Eupen) kam, ist die Seuche inzwischen erloschen. Die Kenntnis der Krankheit und der erforderlichen Vorbeugungsmaßnahmen ist also jetzt wieder besonders wichtig.

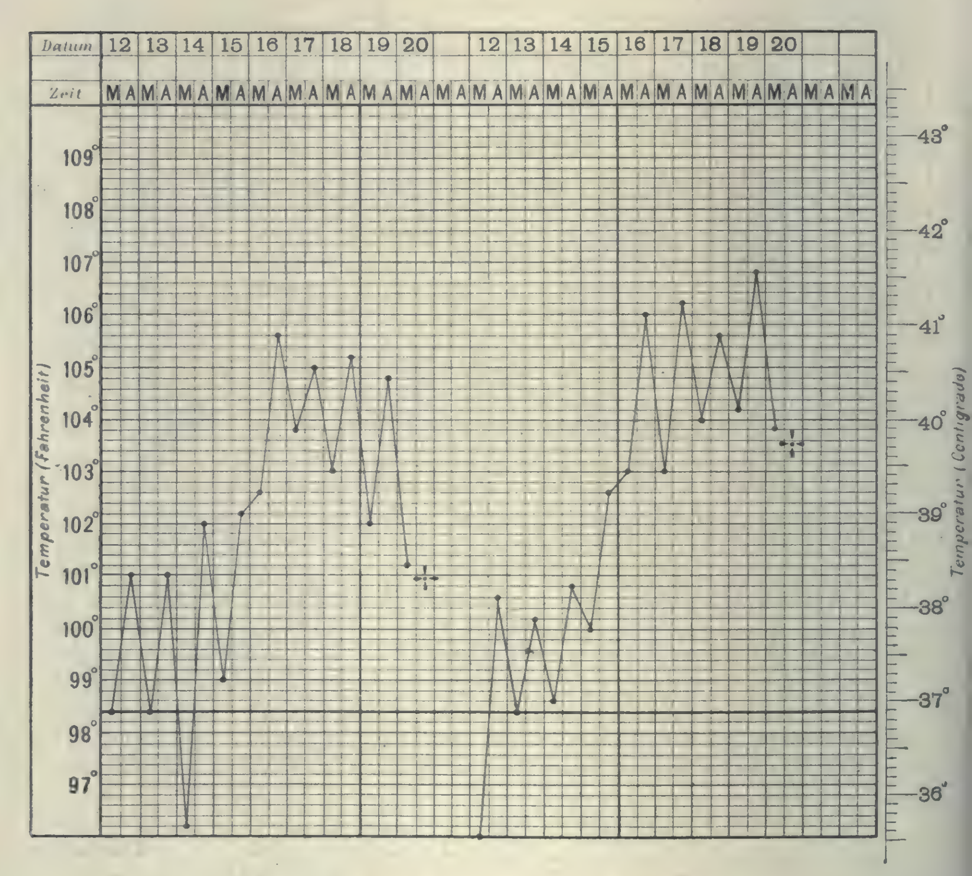
Die Geschichte der Rinderpest zeigt, daß schon in der Mitte des 18. Jahrhunderts ihre Infektiosität durch Impfversuche von *Dodson*, *Camper* u. a. erkannt wurde. Die Forschungen nach dem Erreger sind bis heute erfolglos geblieben. Wenn es auch noch strittig ist, ob der Erreger den eigentlichen filtrierbaren Virusarten zugehört, so ist er doch invisibel. Trotzdem ist es gelungen, Immunisierungsverfahren gegen die Seuche zu finden. *Koch* hatte mit der Galle, *Kolle* und *Turner*, *Danysz* und *Bordet* mit Simultanmethoden Erfolg. Mit dem einen oder anderen dieser Verfahren gelingt es, die Ausbreitung der Seuche wirksam zu bekämpfen.

Die Rinderpest kann spontan auf Kamele, Büffel und Antilopen und experimentell auch auf Schafe, Ziegen und Schweine übertragen werden. Andere Tiere zeigen dem Erreger gegenüber eine natürliche Widerstandsfähigkeit. Der Mensch ist für die Infektion völlig unempfänglich, sodaß z. B. ein wochenlang fortgesetzter Genuß des rohen Fleisches von Rindern, die an Rinderpest litten, zu keiner Erkrankung führt.

Krankheitsbild.

Die **Krankheitserscheinungen** sind sehr verschieden. Gewöhnlich beginnen sie bei Rindern nach 3- bis 6tägigem Inkubationsstadium mit auffälliger Apathie und hohem Fieber, das mit geringen Morgenremissionen während der ganzen Krankheitsdauer bestehen bleibt (Fig. 185 und 186). Es treten Entzündungen der Konjunktival-, Nasen- und Maulschleimhäute auf, die zu starker eitriger Sekretion und zu Geschwürsbildungen führen. Infolge der Freßunlust magern die Tiere schnell ab.

Fig. 185.



Typischer Verlauf der Temperaturkurve bei Rinderpest. Spontanerkrankung.

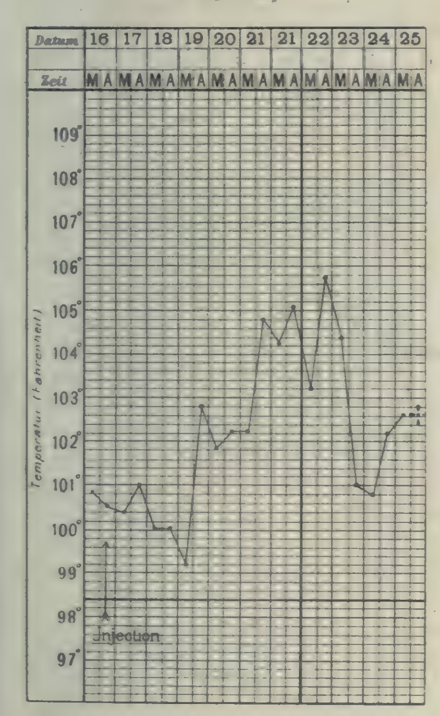
Im weiteren Verlaufe der Krankheit stellen sich heftige, vielfach mit Blut untermischte Durchfälle ein, welche die Entkräftung beschleunigen. Ebenso kommt es zu schleimig-blutigem Ausfluß aus der Vagina. Nach 5—6 Tagen gehen die Tiere unter Koma und Kollapserscheinungen zugrunde. Die Sterblichkeit beträgt bei den westeuropäischen Rindern 90—95%, beim Steppenvieh 50—62% *(Gerlach, Angeloff)*.

Obduktionsbefunde.

Bei der Sektion zeigen sich die auffallendsten Veränderungen im Verdauungstraktus (Taf. **104**). Man findet entzündliche Ver-

änderungen namentlich der Schleimhäute des Rachens und der Zunge, des vierten Magens, des Dünndarms und des Mastdarms. Es kommen alle Übergänge von Hyperämie und trüber Schwellung der Schleimhaut bis zu den schwersten hämorrhagisch-diphterischen Entzündungen vor. Gerade die Blutungen in der Schleimhaut des Darmes sind für die Krankheit charakteristisch. Die Mukosa ist häufig mit fibrinösen Belägen bedeckt und weist dann in großer Ausdehnung Geschwürsbildung auf. Die übrigen Organe zeigen sich, abgesehen von den bereits erwähnten Schleimhäuten der Maul- und Nasenhöhle, meist frei von krankhaften Veränderungen. Die Vorläufer der Geschwüre an den Schleimhäuten sind „gelblichgraue Knötchen mit gekörnten, breiigen, plattenartigen Auflagerungen", an denen das Epithel allmählich der Nekrose verfällt (*Hutyra* uud *Marek*). Durch Konfluieren der linsengroßen Ulzera entstehen die größeren Geschwüre, die mit einem schmieriggrauen Belage bedeckt sind. Die Leber ist parenchymatös oder fettig degeneriert, die Gallenblase prall mit Galle gefüllt, der oft Blut beigemischt ist. Die Schleimhaut ist geschwollen und nicht selten von Ekchymosen durchsetzt. Die Nieren sind parenchymatös degeneriert, die Schleimhaut der Harnwege zeigt katarrhalische Schwellung und Ekchymosen. Auch am Peri- und Endokard kommen Ekchymosen zur Beobachtung.

Fig. 186.



Fieberverlauf bei experimenteller Infektion mit Rinderpest.

Übertragung.

Unter natürlichen Verhältnissen entsteht die Krankheit vorwiegend durch Aufnahme des Infektionsstoffes in das Maul und den Verdauungstraktus oder auf die Schleimhaut der Nase mit infiziertem Futter oder Wasser. Auch indirekt kann die Infektion durch die Hände der Wärter übertragen werden. Die Empfänglichkeit der einzelnen Rinderrassen ist nicht gleich. Gebirgsrinder, Büffel und das langhornige Steppenvieh Asiens und Afrikas sind viel weniger empfänglich als die veredelten Rassen. Die Empfänglichkeit kann außerdem mit der Häufigkeit des Vorkommens der Rinderpest in den verschiedenen Gegenden zusammenhängen. Die Verluste sind in Herden, die vor Jahren Rinderpest durchgemacht hatten, nicht so groß, wie die Verluste in einer Herde, in der seit Jahrzehnten keine Rinderpest aufgetreten war.

Rinderpest-virus.

Das **Virus der Rinderpest** ist noch nicht bekannt. Es sind zwar zahlreiche Mikroorganismen, Bakterien sowohl wie Protozoen, als

spezifische Erreger der Krankheit beschrieben worden, aber keiner dieser Befunde hat der kritischen Betrachtung standgehalten. Wir wissen nur, daß der Erreger der Rinderpest nicht zu den kleinsten Mikroben gehören kann, denn es ist nicht möglich, ihn durch keimdichte Bakterienfilter zu filtrieren. Die Angaben von *Nicolle*, daß im Filtrat von Rinderpestblut der Infektionsstoff durch erfolgreiche Verimpfung auf Tiere nachzuweisen sei, sind durch die Versuche von *Kolle* und *Turner* sowie von *Bitter* und *Todd* widerlegt worden.

Die spezifischen Erreger sind sicher im Blut der kranken Tiere enthalten, denn es genügen selbst minimale Mengen von diesem, um durch subkutane Einverleibung empfängliche Tiere zu infizieren. Demgemäß erweisen sich auch alle bluthaltigen Gewebe kranker Tiere während der ganzen Dauer der Krankheit als infektiös. Die pathologisch veränderten Sekrete der Nasen- und Maulschleimhaut, die Dejektionen und der Harn sind viel weniger infektiös, wenn auch durch sie eine Übertragung durch subkutane Einverleibung und Aufschmieren auf die Schleimhaut des Maules und der Nase fast stets gelingt.

Das noch unbekannte Virus zeigt gegen äußere Schädigungen eine mittlere Resistenz. 1prom. Sublimatlösung, 1proz. Kalkmilch und Phenol in 2proz. Lösung töten, dem Blut oder infektiösen Sekreten zugesetzt, innerhalb einiger Stunden die Erreger ab *(Kolle)*. Erwärmung auf 55 bis 60° C vernichtet sie innerhalb 1 Stunde, ebenso Eintrocknung in dünner Schicht. In faulenden Flüssigkeiten geht das Virus innerhalb einiger Tage zugrunde. In feuchtem Zustande oder in Blut, das sich, in dicker Schicht z. B. mit Dejekten vermischt, halbfeucht erhält, bleibt der Erreger aber oft mehrere Wochen oder gar Monate infektiös *(Krajewsky)*.

Als Diagnostikum der Rinderpest wurde neuerdings von *Ruppert* die Präzipitinreaktion empfohlen. Als präzipitierendes Serum wurde Antiserum von einem gegen Rinderpest hochimmunisierten Rind benutzt. Es eignen sich hierzu aber nicht alle Antisera in gleicher Weise. Als Präzipitinogen wurde Organextrakt von an Rinderpest verendeten Rindern verwendet. Bestätigungen über die Brauchbarkeit dieses Verfahrens liegen noch nicht vor.

Immunität und Schutzimpfung.

Schon sehr früh hatte man sich auf Grund der Erfahrung, daß Rinder, die eine natürliche Infektion überstanden hatten, eine ausgesprochene, meist für das ganze Leben ausreichende **Immunität** zeigten, bemüht, auf künstlichem Wege durch Impfungen den Tieren eine leichte Form der Erkrankung beizubringen und sie dadurch gegen spätere natürliche Infektion zu schützen. Man hatte dies namentlich durch Herabsetzung der Virulenz des als Impfstoff benutzten natürlichen Virus zu erreichen gesucht und zu diesem Zweck entweder das virulente Blut kranker Tiere durch Desinfizientien, Lichteinwirkung, Erhitzen u. dgl. oder durch Verimpfung auf weniger empfängliche Tierarten abzuschwächen getrachtet. Aber alle diese Maßnahmen führten nicht zu befriedigenden Erfolgen.

Obwohl der spezifische Erreger der Rinderpest noch nicht gefunden wurde und demzufolge manche Fragen über das Wesen und die Verbreitung der Krankheit nicht in der Art studiert werden konnten, wie dies bei Infektionen mit bekannten Erregern möglich ist,

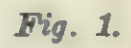
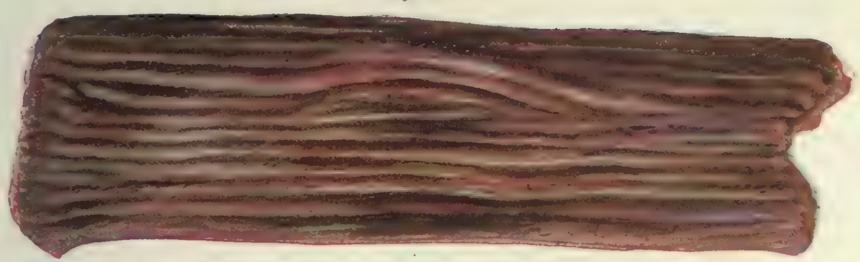


Fig. 1.



Blutungen und Pigmentablagerung auf der Höhe der Längsfalten des Darmes bei Rinderpest.

Fig. 2.



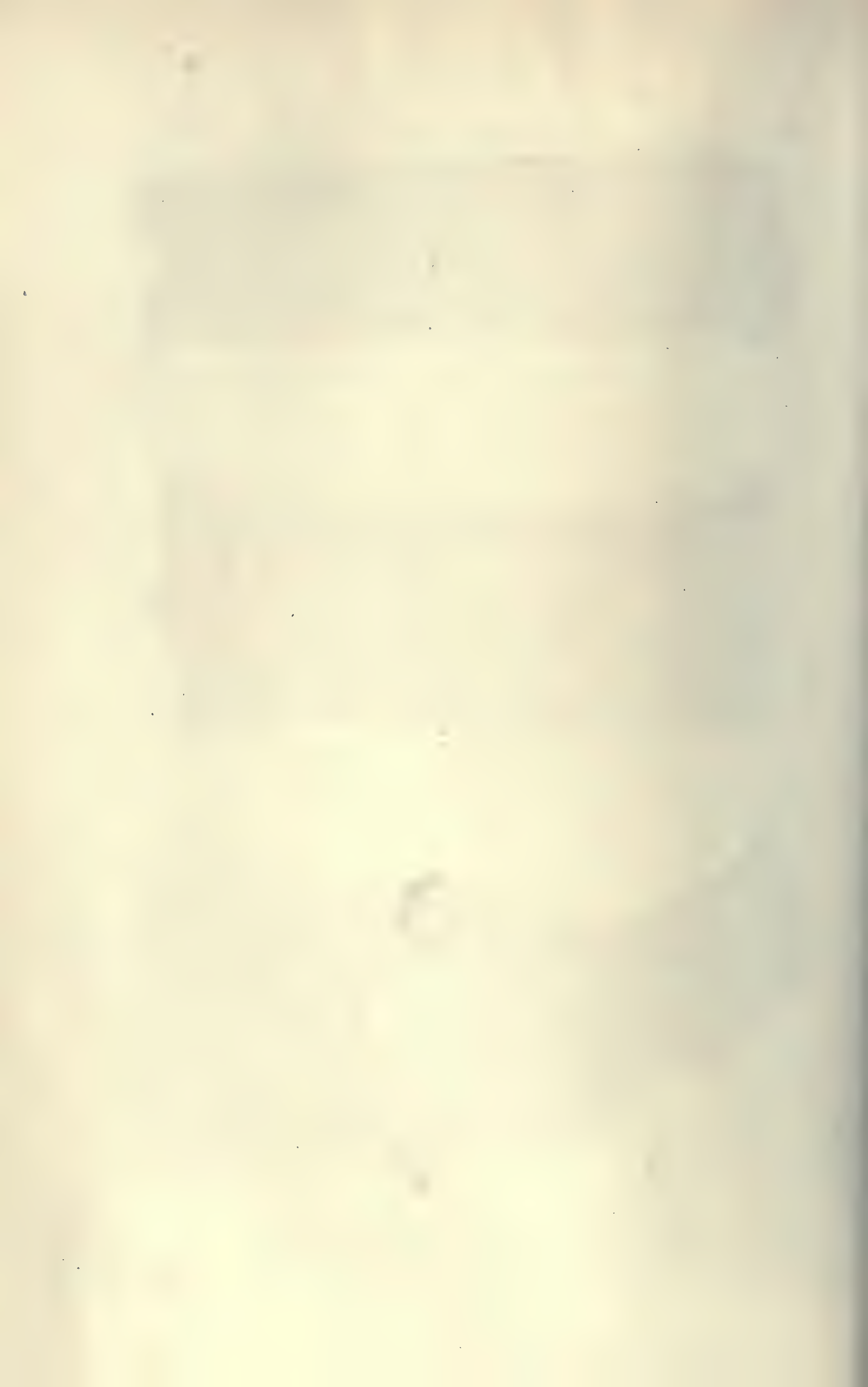
Hämorrhagien der Darmschleimhaut bei Rinderpest.

Fig. 3.



Typische Rötung entsprechend den Längsfalten des Rektums bei Rinderpest.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



haben uns doch umfangreiche und exakte Beobachtungen, die namentlich durch *R. Koch* und seine Schüler in Südafrika gesammelt wurden, über die Immunitätsverhältnisse bei Rinderpest wichtige Aufschlüsse gegeben und zu wirksamen Schutzimpfungsmethoden verholfen.

Koch fand, daß die Galle kranker oder verendeter Tiere die Fähigkeit hat, gesunde Rinder gegen spätere experimentelle Infektionen mit virulentem Blut zu schützen, und daß die mit Galle vorbehandelten Rinder auch der natürlichen Ansteckung gegenüber immun waren. Er empfahl daher die Gallenmethode zur Schutzimpfung. Die mit diesem Verfahren erzielten Resultate waren befriedigend und wurden auch fast überall anerkannt. Die Einverleibung der Galle wird von den Tieren, ohne daß erheblichere Krankheitserscheinungen auftreten, gut vertragen. In Fällen, in denen ein zersetztes Präparat verwendet wird, kommt es allerdings häufiger zur Abszeßbildung, aber auch hierdurch werden dauernde Schädigungen nur selten bedingt. Wenn von verschiedenen Seiten behauptet worden ist, daß durch diese Impfmethode direkt die Krankheit verbreitet werden könnte, so besteht eine solche Angabe nicht zu Recht. Die genaue Untersuchung hat stets ergeben, daß dann, wenn unmittelbar nach der Impfung mit Galle Erkrankungen unter den Tieren einer Herde beobachtet wurden, die Herde schon vor der Gallenimpfung mit Rinderpest infiziert war. Die bereits infizierten Tiere erkrankten trotz der Galleninjektion.

Die Injektion der Galle bewirkt eine aktive Immunisierung der Tiere. Über das Wesen dieser Immunisierung bestehen allerdings noch Meinungsverschiedenheiten. Höchstwahrscheinlich wird durch irgendwelche antagonistische Gallenbestandteile, die sich aber nur während der Erkrankung bilden, das Virus bei den Impflingen lokalisiert oder im Subkutangewebe abgeschwächt, denn Galle von normalen Rindern, die mit virulentem Blut vermischt wird, hat keine immunisatorische Wirkung. Tiere, die mit einer künstlichen Blut-Gallemischung vorbehandelt werden, gehen entweder an Rinderpest zugrunde, oder es tritt bei ihnen, wenn sie nicht erkranken, keine Immunität ein; sie erliegen dann einer späteren Impfung mit virulentem But oder der natürlichen Infektion. Im ersteren Falle ist also die normale Galle nicht imstande gewesen, das Virus an der Injektionsstelle zu lokalisieren, im zweiten Falle aber wurde letzteres zerstört. In der Rinderpestgalle ist, wie *Kolle* durch Zentrifugieren der Galle und Verimpfung des gallefreien Bodensatzes auf gesunde Tiere fand, der Infektionsstoff in virulenter Form vorhanden.

Daß wir es bei der Gallenimpfung mit einem aktiven Immunisierungsprozeß zu tun haben, geht auch daraus hervor, daß der Impfschutz nicht sofort nach der Injektion eintritt. Der Tierkörper hat zur Ausbildung der Immunität eine gewisse Zeit — nach den vorliegenden Erfahrungen etwa 10 Tage — nötig. Es ergibt sich daraus, daß Erkrankungen in infizierten oder der Infektionsgefahr ausgesetzten Herden während dieser Zeit nicht als Impfverluste angesehen werden dürfen, wie dies von einigen Forschern geschehen ist, sondern daß es sich in solchen Fällen um Tiere handelt, die bei der Impfung sich entweder schon im Inkubationsstadium befanden, oder bei denen die Infektion vor Ausbildung der Immunität eintrat. In seuchefreien Gegenden

kommen Erkrankungen unmittelbar nach der Gallenimpfung nicht zur Beobachtung. Die Unschädlichkeit und Wirksamkeit der Methode ist auf Grund der sehr zahlreichen Erfahrungen nicht zu bezweifeln. Die Dauer des durch die Gallenimpfung erzielten Impfschutzes wird auf mindestens 4—6 Monate veranschlagt, sie ist in geringen Grenzen von der bei den einzelnen Rassen variierenden Empfänglichkeit abhängig.

Die Erfolge der Rinderpestschutzimpfung nach der Gallenmethode sind unverkennbar, und es unterliegt nach den in Afrika und in Asien gesammelten Erfahrungen keinem Zweifel, daß das Verfahren bei obligatorischer Durchführung, namentlich zu Beginn einer Epizootie, ein gutes Bekämpfungsmittel der volkswirtschaftlich so wichtigen Seuche darstellt.

Auch passive Immunisierungsmethoden wurden vielfach angewendet. Es stellte sich heraus, daß größere Mengen des Blutserums von Tieren, die eine Spontaninfektion überstanden hatten, bei der Übertragung auf gesunde Rinder schützende Eigenschaften aufwiesen, und daß diese Wirkung noch erhöht wurde, wenn gleichzeitig oder bald nach der Seruminjektion virulentes Blut eingespritzt wurde. *Kolle* und *Turner* gelang es, die Immunität der nach der Gallenmethode vorbehandelten Rinder durch Einspritzung von steigenden Dosen virulenten Blutes allmählich so hochzutreiben, daß diese Tiere selbst mehrere Liter hochvirulenten Materials ohne wesentliche Erkrankungserscheinungen vertrugen und nun die Schutzstoffe in starker Konzentration im Blute aufwiesen. Diese Autoren begannen mit 50 *ccm* virulenten Blutes und stiegen dann auf 100, 300, 500, 1000, 2000 *ccm* in wöchentlichen Zwischenräumen. Nach jeder Injektion tritt eine fieberhafte Allgemeinreaktion ein. *Nicolle* und *Adil Bey* haben die von *Kolle* und *Turner* inaugurierte Hochtreibung der Immunität dadurch zu erzielen gesucht, daß sie den Tieren, die einen Anfall der Krankheit überstanden hatten, 2 *l* virulenten Blutes 1—2mal injizierten.

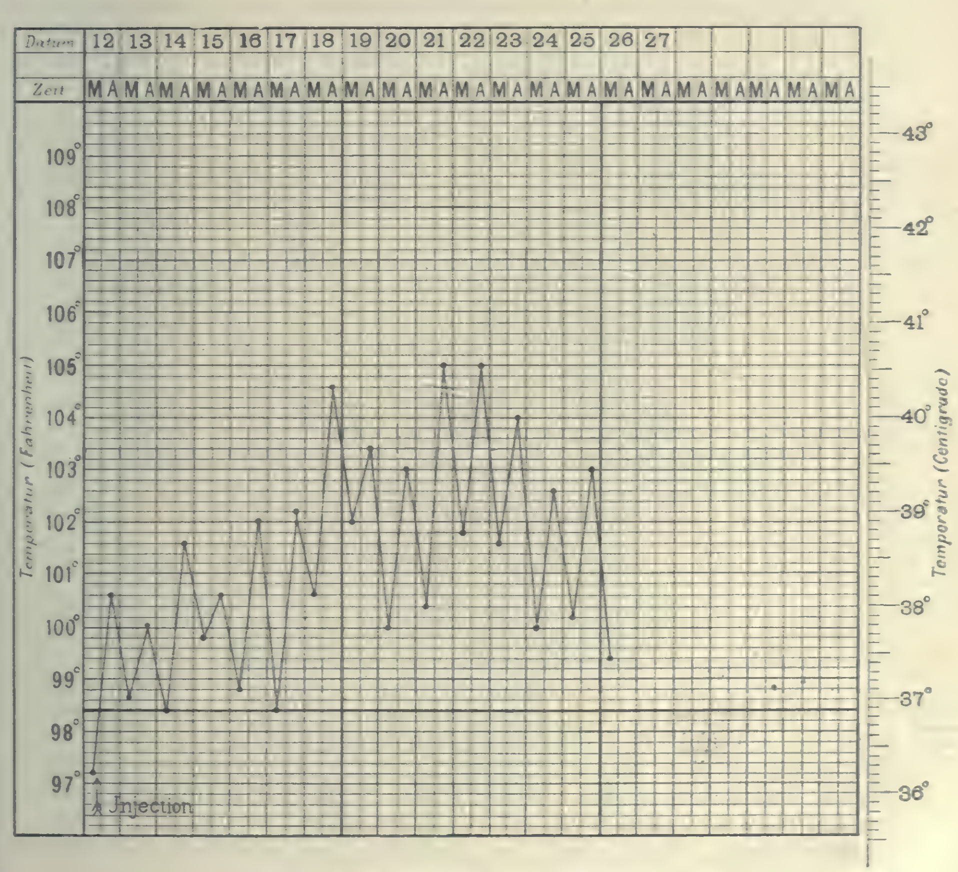
Die Schutzwirkung, die Rindern durch passive Immunisierung mit derartigem hochwertigen Serum verliehen werden kann, ist sicher und bei Anwendung der nötigen Dosen auch nachhaltig. Die Serumimpfungen kommen für die Schaffung eines Gürtels immunisierter Tiere um abgrenzbare Seuchenherde in Frage. Da jedoch für jedes zu immunisierende Tier 100—200 *ccm* Serum benötigt werden, ist in der Praxis die Durchführung solcher Impfungen an größeren Beständen mit Schwierigkeiten verknüpft.

Außer der aktiven und der passiven Immunisierung sind schließlich noch mehrere Methoden der kombinierten Immunisierung zu erwähnen. Zunächst wurde die Anwendung von größeren Mengen defibrinierten Immunblutes mit nachfolgender Infektion versucht. Letztere wurde einige Tage nach der Blutinjektion entweder durch Einreibung infektiösen Materials (Nasenschleim oder Darminhalt) in Maul und Nase der zu immunisierenden Rinder erreicht, oder aber es wurden die Tiere mit notorisch kranken Tieren zusammengebracht und so der natürlichen Infektion ausgesetzt. Dieses 1897 in Südafrika unter dem Namen der „French method" empfohlene Verfahren ist jedoch sehr bald wieder verlassen worden, weil seine Erfolge einerseits zu unsicher waren, andrer-

seits aber durch die Einverleibung größerer Blutmengen von Rind zu Rind auch leicht andere Seuchen (Texasfieber, Trypanosomiasis usw.) verbreitet wurden.

Im weitem Umfange praktisch angewandt ist die von *Kolle* und *Turner* empfohlene Simultanimpfung, die in gleichzeitiger Einverleibung hochwertigen Serums und kleiner Mengen virulenten Blutes besteht. Als Folge dieser Impfung stellt sich eine leichte, in

Fig. 187.



Verlauf der Temperatur bei der Simultanmethode.

Heilung übergehende Rinderpestattacke ein. Die besten Resultate werden bei diesem Verfahren erzielt, wenn das Immunserum und das Virus nicht gemischt, sondern räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen injiziert werden. An virulentem Blut benötigt man etwa $^1/_2$—1 *ccm*. Die Serumdosis muß auf Grund vorheriger Prüfung ihrer Wirksamkeit an einer größeren Anzahl von Tieren derart bemessen werden, daß die der Simultanimpfung unterzogenen Rinder deutliche Reaktionen auf die Einverleibung des Virus zeigen (Fig. 187); sie schwankt zwischen 20—50 *ccm*.

Die *Kolle-Turner*sche Simultanmethode hat sich in verschiedenen Ländern als wirksames Bekämpfungsmittel der Rinderpest bewährt. Die Impfverluste betragen, wie umfangreiche Statistiken von *Kolle* und *Turner*, die Erfahrungen von *Bitter* und *Todd* in Ägypten und die in China und von *Nicolle* in der Türkei vorgenommenen Impfungen gezeigt haben, bei ihr kaum mehr als 1⁰/₀, wenn die Tiere nicht mit komplizierenden Infektionskrankheiten, Piroplasmosen oder Trypanosen behaftet sind. Das Verfahren wird namentlich in Gegenden, in denen die Seuche längere Zeit endemisch herrscht, und wo die Bereithaltung hochwertigen Immunserums keine Schwierigkeiten bereitet, anzuwenden sein. In Ländern dagegen, wo die Seuche neu eingeschleppt ist, wäre zunächst, wenn das rücksichtslose Töten aller kranken und der Ansteckung verdächtigen Tiere, das bei der Einschleppung der Rinderpest in Belgien so schnell zum Ziele führte, nicht durchführbar ist, die ausgedehnte Anwendung der *Koch*schen Gallenimpfung anzuraten, da der hierzu nötige Impfstoff nach dem Auftreten der ersten Fälle jederzeit zur Hand ist, bis zur Gewinnung wirksamen Serums dagegen immer eine gewisse Zeit vergehen wird.

Nur für gewisse Fälle ist es nach den vorliegenden Erfahrungen ratsam, von der aktiven und auch von der kombinierten Immunisierung abzusehen. Wenn man es nämlich mit Beständen zu tun hat, die mit Blutparasiten (Pirosoplasmen, Trypanosomen usw.) durchseucht oder latent infiziert sind, wird die leichte Rinderpestinfektion, die durch die Impfung hervorgerufen wird, vielfach genügen, um die latente Protozoeninfektion anzufachen, und die Tiere werden dann an der doppelten Infektion zugrunde gehen. Auch können die Blutparasiten mit dem Blut von infizierten Rindern auf gesunde Tiere verimpft werden. In derartigen Fällen ist die passive Immunisierung mit großen Dosen wirksamen Rinderpestserums allein, die ja auch für mehrere Monate sicheren Schutz gewährt, vorzuziehen. Ebenso empfiehlt es sich vom wirtschaftlichen Standpunkte aus, Milchkühe und trächtige Rinder nur passiv zu immunisieren, weil auch die leichteste Infektion hier die Milchproduktion aufhebt oder zu Abortus führt.

Heilwirkung des Immunserums.

Dem hochwertigen Blutserum rinderpestimmuner Rinder kommen, wie *Kolle* und *Turner* zeigten, außer der immunisatorischen Wirkung zweifellos auch Heilwirkungen zu. Es gelingt durch einmalige frühzeitige Injektion einer großen Dosis hochwertigen Serums, kranke Tiere zu retten. Worauf die Heilwirkung des Serums beruht, darüber können, solange der spezifische Erreger der Rinderpest unbekannt ist, nur Vermutungen ausgesprochen werden. Allem Anschein nach handelt es sich um direkt antiparasitäre Wirkungen, denn wir haben keinerlei Berechtigung, anzunehmen, daß das Wesen der Rinderpesterkrankung auf einer Vergiftung des tierischen Organismus durch lösliche, von dem Erreger sezernierte Gifte beruhe, und daß das spezifische Serum gegenüber diesen Giften antitoxische Wirkungen entfalte.

Literatur.

Dieckerhoff, Geschichte der Rinderpest und ihre Literatur. Berlin, Enslin, 1890.
Gerlach, Die Rinderpest. Hannover, Schmorl & v. Seefeld, 1867.
Koch, Reiseberichte über Rinderpest, Texasfieber etc. Berlin, J. Springer, 1898.

Kolle, Rinderpest. *Lubarsch-Ostertag*s „Ergebnisse der pathol. Anatomie", 6. Jahrg., 1899. — Rinderpestserum. *Kraus-Leraditi*s Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 2, 1909.

Kolle u. *Turner*, Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschr. für Hygiene und Infekt.-Krankh., Bd. 29, und Deutsche med. Wochenschr., 1898.

Maberly, The Rinderpest in South Africa. Lancet, 1898.

Mießner, Die Rinderpest. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1920.

Rogers, Über Immunisierung gegen Rinderpest. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 35.

Ruppert, Die Präzipitinreaktion bei Rinderpest. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1919. — Über Rindpest. Zeitschr. f. Infektskr. d. Haustiere, Bd. 22, 1921.

Semmer, Ätiologie der Rinderpest und die Bekämpfung dieser Seuche. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 22.

Sobernheim, Rinderpest. *Kolle-Wassermann*s Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Theiler, Rinderpest in Südafrika. Schweiz. Archiv f. Tierheilk., Bd. 39.

Tokishige-Inigakushi, Berliner tierärztl. Wochenschr., 1897.

---

68. VORLESUNG.

Durch filtrierbare Erreger bedingte tierische Infektionskrankheiten.

(Schweinepest. Lungenseuche des Rindes. Afrikanische Pferdesterbe. Perniziöse Anämie des Pferdes. Bornasche Krankheit. Schafpocken. Hundestaupe. Geflügelpest. Geflügelpocken. Geflügel-Diphtherie. Hühnerleukämie.)

Außer den in den vorhergehenden Kapiteln geschilderten Krankheiten gibt es bei Tieren noch eine Reihe Infektionen, die sicher oder mit großer Wahrscheinlichkeit durch filtrierbare Erreger verursacht werden. Die wichtigsten von ihnen sollen im Folgenden vom Standpunkt der ätiologischen Forschung kurz besprochen werden.

1. Schweinepest.

Die als besondere Krankheit von anderen Infektionskrankheiten der Schweine, namentlich von der Schweineseuche, zuerst von *Salmon* und *Smith* (1885) abgegrenzte Schweinepest ist eine durch ein spezifisches filtrierbares Virus bedingte hämorrhagische Septikämie. Klinisch äußert sie sich in ihrer reinen Form zunächst in einer schweren fieberhaften Allgemeinerkrankung und einem akuten Katarrh der Schleimhäute. Namentlich die Augenbindehäute und die Nasenschleimhaut sondern ein reichliches eitrig-schleimiges Sekret ab. Auf der Haut treten verschiedenartige Entzündungen auf, entweder in Form eiterhaltiger „Pockenblasen" oder in Form mehr oder weniger umschriebener, zu Blutungen und Nekrose neigender Affektionen oder Ekzeme. Auch scharlachartige Hautexantheme werden beobachtet. Später kommt es zu Anämie und erheblicher Abmagerung der Tiere, zu Gelenkschwellungen, oft auch zu Ikterus. Der Verlauf kann sehr verschieden sein. Manche Fälle enden in wenigen Tagen akut tödlich, andere wieder nehmen einen mehr oder weniger chronischen Verlauf. Man unterscheidet nach den vorwiegenden Krankheitssymptomen eine pektorale Form, eine intestinale Form und Mischformen beider. Pathologisch-anatomisch ist die erstere durch eine

gewöhnlich hämorrhagische und kruppöse, seltener katarrhalische, später in multiple Nekrose übergehende Lungenentzündung charakterisiert, der sich vielfach eine fibrinöse oder serofibrinöse Pleuritis und Perikarditis anschließt. Die häufigere intestinale Form führt zu Durchfällen und läßt am Darmkanal, vorwiegend im Blind- und Dickdarm, schwere Veränderungen erkennen, die sich bei älteren Fällen bis zu ausgedehnten, tiefen Geschwürsprozessen steigern können.

Die Entwicklung des klinischen Bildes, der Krankheitsverlauf und die in den einzelnen Epizootien sehr verschiedene Mortalität der Schweinepest wird wesentlich beeinflußt durch Mischinfektionen, die sich fast regelmäßig der Schweinepestinfektion zugesellen. Wir haben bereits an früherer Stelle (S. 619) mitgeteilt, daß die Krankheit sehr häufig mit der Schweineseuche vergesellschaftet ist, und haben auch in dem Bacillus suipestifer (S. 622) einen sehr wichtigen Mischinfektionserreger kennen gelernt. Dieser bewegliche, dem Paratyphusbazillus biologisch nahestehende Bazillus wird, wie schon erwähnt wurde, so regelmäßig bei den an Schweinepest erkrankten Tieren gefunden, daß er bis zum Nachweis der Filtrierbarkeit des Virus allgemein als Erreger der Infektion angesehen wurde. Inwieweit diese Mischinfektion die einzelnen Krankheitserscheinungen und Obduktionsbefunde mit verursacht, ist schwer zu entscheiden. Wir wissen aber von den verhältnismäßig seltenen perakut verlaufenden Erkrankungen, deren Symptome sich mit denen der experimentell infizierten Tiere annähernd decken, daß das filtrierbare Virus der Schweinepest in erster Linie die Erscheinungen einer Septikämie hervorruft, Blutungen in der Rachen-, Magen- und Darmschleimhaut, in den serösen Häuten (Peritoneum, Pleura, Perikard), in Haut und Muskulatur.

Die Ätiologie der Krankheit ist heute zunächst in der Richtung geklärt, daß dem Bacillus suipestifer eine ursächliche Bedeutung als primärer Erreger sicherlich nicht zukommt. Es geht dies aus den exakten Untersuchungen hervor, die wir *de Schweinitz* und *Dorset, Mc. Bryde, Bolton* sowie *Uhlenhuth* und seinen Mitarbeitern verdanken. Es ergab sich, daß die Schweinepest durch Einspritzung des keimfrei filtrierten Blutes pestkranker Schweine auf gesunde Schweine übertragbar ist und daß die auf diese Weise experimentell erzeugte Krankheit für andere Tiere hochgradig kontagiös ist. Durch subkutane Injektion von Reinkulturen des Bacillus suipestifer lassen sich zwar auch Krankheitszustände hervorrufen, die dem klinischen Bilde der Schweinepest oft sehr ähnlich sind, aber die Verimpfung des Blutes der nur mit dem Bazillus infizierten Tiere führt bei gesunden Schweinen nicht zur Erkrankung an Schweinepest und zu einer natürlichen Weiterverbreitung der Krankheit. Das Überstehen der durch Verimpfung von Suipestiferkulturen hervorgerufenen Krankheit macht Schweine gegen eine spätere natürliche Schweinepestinfektion nicht immun, und Tiere, die Schweinepest überstanden haben, sind wohl gegen diese, nicht aber gegen die Infektion mit dem Bacillus suipestifer immun.

Wir haben es bei der Schweinepest also mit einem Infektionserreger zu tun, der bakteriendichte Filterkerzen passiert. Unsere sonstigen Kenntnisse über die Natur dieses Virus sind allerdings sehr gering. Seine Züchtung ist bisher trotz aller Bemühungen

nicht gelungen. Mikroskopische Untersuchungen der infektiösen Sekrete ließen keine charakteristischen Befunde feststellen. Zwar fanden *Uhlenhuth* und *Böing* in den Konjunktivalzellen bei fast allen an Schweinepest erkrankten Schweinen in den ersten 5—10 Krankheitstagen Zelleinschlüsse, die den Trachomkörperchen außerordentlich ähnlich waren, aber es zeigte sich bei Kontrolluntersuchungen, daß die gleichen Einschlüsse, wenn auch verhältnismäßig selten, bei gesunden Schweinen vorkommen. Die Verimpfung von Material, das solche Einschlüsse enthielt, auf andere Tierarten mißlang. Man kann demnach, wie die genannten Autoren selbst urteilen, aus den Einschlußbefunden keine sicheren Schlüsse auf ihre ätiologische Bedeutung für die Schweinepest ziehen.

Die Krankheit ist auf Schweine, namentlich auf Ferkel, außerordentlich leicht experimentell übertragbar, dagegen verhalten sich alle anderen Tiere ihr gegenüber refraktär.

Durch die experimentellen Untersuchungen, bei denen Blut, Ausscheidungen, Organsäfte usw. der kranken Schweine nach Filtration durch bakteriendichte Filterkerzen auf gesunde Ferkel verimpft wurden, ist einwandfrei festgestellt worden, daß sich das filtrierbare Virus überall im Körper findet, besonders im Blut, im Konjunktival- und Nasensekret, in den Krankheitsprodukten der Haut, und daß es durch den Kot und Urin ausgeschieden wird. Durch die Prüfung infektiöser Blut- und Serumfiltrate haben wir aber weiterhin wichtige Aufschlüsse über die Resistenz des Schweinepestvirus in der Außenwelt erhalten. Es hat sich herausgestellt, daß sich flüssiges virushaltiges Material bei Zimmertemperatur 10—14 Wochen lang virulent erhält und Hitzegrade von 60 bis 70° C bis zu 1 Stunde verträgt. Auch gegen niedrige Temperaturen ist das Virus sehr widerstandsfähig, ebenso gegen Belichtung (Sonnenlicht) und gegen Austrocknung. Fäulnisprozesse dagegen vernichten die Virulenz anscheinend schnell. Mit infektiösen Organen, die 8 Tage lang vergraben waren, ließ sich die Krankheit nicht mehr übertragen. Auch im Kot geht das Virus infolge der Wirkung der Fäulniserreger bald zugrunde. Von Desinfektionsmitteln tötet Sublimat, in 2prom. Lösung infektiösem Urin zugesetzt, das Virus etwa in 15 Minuten ab, 2·5proz. Karbollösung vernichtet es aber in dieser Zeit noch nicht mit Sicherheit. In eiweißhaltigen Medien müssen diese Desinfektionsmittel aber tagelang mit dem Virus in Kontakt sein, wenn eine sichere Wirkung erzielt werden soll. Interessant ist die Wirkung des Antiformis auf das Virus und die mischinfizierenden Bazillen. Es vernichtet in 2·5proz. Lösung das filtrierbare Virus noch nicht in 1 Stunde, während es Aufschwemmungen des Bacillus suipestifer schon in 1/3 Stunde sicher abtötet.

Die experimentellen Infektionsversuche haben hinsichtlich der natürlichen Infektion erwiesen, daß die Übertragung der Schweinepesterreger hauptsächlich wohl mit dem Futter erfolgt, in das sie mit dem Bindehaut- und Nasensekret, besonders aber mit dem Urin der kranken Tiere hineingelangen. Der Kot spielt als Infektionsquelle anscheinend eine geringere Rolle (*Uhlenhuth* und *Haendel*). Eine Infektion kann aber auch von den Schleimhäuten der Atmungsorgane und von kleinen Hautwunden aus erfolgen.

Durch das Überstehen der natürlichen oder experimentell durch Einimpfung virushaltigen, aber bakterienfreien Blutes hervorgerufenen Schweinepesterkrankung wird bei Schweinen eine Immunität erzielt. Derartige Tiere erkranken, wie die Untersuchungen von *Dorset, de Schweinitz, Boxmeyer, Uhlenhuth* und seinen Mitarbeitern, *v. Ostertag, Hutyra* und *v. Wassermann* zeigten, bei späterer experimenteller Infektion nicht mehr und sind auch gegen die natürliche Ansteckung geschützt. Eine praktisch brauchbare und zuverlässige rein aktive Immunisierungsmethode gibt es bisher nicht: abgetötetes Virus ruft keine Immunität hervor, und die Virulenzabschwächung gelingt nicht mit der nötigen Sicherheit und Gleichmäßigkeit. Man kann aber durch vorsichtige allmähliche Immunisierung von Schweinen Sera herzustellen, die ausgesprochene Schutzwirkungen entfalten. Nach den Erfahrungen *Uhlenhuths* und seiner Mitarbeiter genügen schon Serumdosen von 15—30 *ccm* je nach dem Alter der Schweine, um für die Dauer von 4—8 Wochen eine passive Immunität gegen die natürliche Infektion zu gewährleisten. Wenn passiv immunisierte Tiere mit schweinepestkranken Tieren in demselben Stalle gehalten werden, erwerben sie durch die Aufnahme des Virus zugleich eine aktive Immunität, sodaß sich die Dauer des Impfschutzes dann wesentlich erhöht. In Amerika und Ungarn werden Simultanimpfungen angewendet, die sich gut bewähren sollen.

Die Heilwirkung des Immunserums ist nur sehr eng begrenzt.

2. Lungenseuche des Rindes.

Die Lungenseuche oder Peripneumonie ist eine epizootisch auftretende Infektionskrankheit der Rinder, die in der Regel akut oder subakut, mitunter aber auch chronisch verläuft und durch eine exsudative Entzündung der interlobulären Lymphgefäße und des alveolären Gewebes der Lungen bei gleichzeitiger serofibrinöser Brustfellentzündung charakterisiert ist *(Hutyra* und *Marek)*. Die infektiöse Natur der Krankheit wurde zuerst durch *Chabert* (1793) erkannt, aber erst durch *Willems* (1836) experimentell begründet. Der letztgenannte Autor impfte mit einer Lanzette gesunden Rindern Lungenlymphe eines an Lungenseuche erkrankten Tieres subkutan ein und sah nach einer zwischen 6—20 Tagen schwankenden Inkubationszeit die Krankheit in ihren typischen Erscheinungen ausbrechen.

Für die Ätiologie wurde die Beobachtung von *Pasteur* (1882) wichtig, daß das Virus in vollkommen bakterienfreien Krankheitsprodukten enthalten und in gewöhnlicher Nährbouillon nicht züchtbar ist. *Nocard, Roux* und ihren Mitarbeitern *Borrel, Salimbeni* und *Dujardin-Beaumetz* gelang der Nachweis, daß in Kollodium- oder Schilfsäckchen, die mit Lungenlymphe der kranken Rinder beschickt und längere Zeit in die Bauchhöhle von Kaninchen oder Meerschweinchen eingenäht waren, eine Kultur der Erreger in vivo möglich ist. Der Inhalt der Säckchen besteht dann aus einer albumösen, opaleszierenden Flüssigkeit, in der bei Dunkelfelduntersuchung eine große Zahl kleinster, lichtbrechender Körperchen sichtbar ist. Später gelang die Züchtung des Virus auch außerhalb des Tierkörpers, und zwar in einer besonderen Serumbouillon (Bouillon aus 200—300 *g* zerkleinertem Schweinemagen, 10 *g* reiner Salzsäure und 1000 *g* Wasser von 50° C, versetzt

mit 10—15% Kaninchenserum) und auf Serumpeptonagar, der entsprechend hergestellt ist. *Giese* hat in neuerer Zeit darauf hingewiesen, daß das Gelingen der Kultur wesentlich davon abhängig ist, daß die Serumbouillon auf eine bestimmte Wasserstoffionenkonzentration eingestellt ist. Die Kultur in Serumbouillon erscheint nach 2—3tägigem Wachstum bei 37° C ebenfalls opaleszierend wie der Inhalt der Kollodiumsäckchen. Auf dem Agar werden nach 4—5 Tagen feinste, nur bei Lupenbetrachtung zu erkennende tautropfenartige Kolonien sichtbar. Bei Untersuchung mit einer schwachen mikroskopischen Vergrößerung zeigen die Kolonien ein körniges Aussehen und eine leicht bräunliche Färbung. Das warzenähnliche Zentrum wird von einer allmählich breiter werdenden, dünneren Randzone umgeben. Die Kolonien haften fest auf der Unterlage des Nährbodens und lassen sich schlecht abstechen.

Das Virus der Lungenseuche ist, wie *Nocard* und *Roux* feststellten, durch Berkefeld- und Chamberlandkerzen filtrierbar. Es bietet aber ein Beispiel dafür, daß mit der Eigenschaft der Filtrierbarkeit nicht gleichzeitig die Invisibilität verbunden sein muß. Wenn man aus dem Inhalt der Kollodiumsäckchen oder aus Serumbouillonkulturen dünne Ausstrichpräparate herstellt und nach dem *Löffler*schen Geißelfärbungsverfahren oder mit Giemsalösung färbt, sieht man bei Anwendung starker Vergrößerungen feine, kurze Fäden, bald gebogen, bald gewunden, in S- oder Spirillenformen, daneben aber auch rundliche Körnchen, deren Zentrum blaß erscheint. In den nach *Löffler* gefärbten Präparaten erkennt man auch kokkenähnliche Gebilde, die zum Teil zu Häufchen vereinigt oder in Diplokokkenform oder in kurzen Ketten zusammenhängen und anscheinend von einer schleimigen Hülle umgeben sind. In dieser Hülle bilden sich bei Teilungen verzweigte und Sternformen, die zu der Benennung des Virus mit dem Namen Asterococcus mycoides Veranlassung gegeben haben (*Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet* und *Jouan*). Wir haben es also mit einem anscheinend pleomorphen Mikroorganismus zu tun. Über seine Natur und Systemstellung ist ein abschließendes Urteil bisher nicht möglich.

Das Virus ist experimentell auf Rinder übertragbar. Die subkutane und intrakutane Verimpfung führt nach einer Inkubationszeit von 6—20 Tagen zu ausgedehnten ödematösen Infiltraten am Stamm oder an den Extremitäten und zu einem fieberhaften, fortschreitenden Infektionsprozeß, dem die Tiere in der Regel erliegen. Bei der Impfung am Schwanzende treten dagegen nur geringe Reaktionen auf, in deren Folge sich aber eine sichere Immunität des Tieres ausbildet. Die Infektion per os mit infiziertem Futter gelingt nicht, wohl aber unter besonderen Bedingungen die Inhalationsinfektion. Auf andere Tiere ist die Lungenseuche der Rinder nicht übertragbar. Der natürliche Infektionsmodus ist noch nicht klargestellt, wahrscheinlich findet die Ansteckung durch Tröpfcheninfektion statt.

Eine Schutzimpfung ist in aktiver Form durch Impfung der gesunden Tiere am Schwanzende möglich (s. o.). Man erreicht dadurch einen Impfschutz, der 1—2 Jahre andauert. Das Verfahren wird aber wegen der Schwierigkeiten, die die Beschaffung geeigneter Lymphe bietet, und wegen mannigfacher Impfschädigungen, die auch den Tod der Impflinge zur Folge haben können, nicht viel angewendet.

Durch planmäßige Weiterbehandlung immun gewordener Rinder mit steigenden Mengen von Kulturen des Virus kann man ein hochwertiges Immunserum gewinnen, das spezifisch agglutinierende und präzipitierende Wirkungen zeigt und diagnostisch verwertet werden kann. Schützende und heilende Wirkungen übt dieses Serum in zuverlässiger Weise aber nicht aus.

3. Afrikanische Pferdesterbe.

In Südafrika ist unter den Pferden und Maultieren eine Infektionskrankheit weit verbreitet, die wegen ihrer hohen Mortalität den Namen „Pferdesterbe" erhalten hat, aber auch Pferdepest, engl. Horse-sickness, genannt wird. Sie ist durch Fieber, Lungenerscheinungen, ödematöse Schwellungen der Subkutis und Blutungen in den inneren Organen charakterisiert. Die natürliche Übertragung erfolgt mit größter Wahrscheinlichkeit durch stechende Insekten, denn es erkranken fast nur Tiere, die nachts im Freien gehalten werden, während Stallinfektionen kaum vorkommen. Welche Insektenarten die natürlichen Überträger sind, steht aber noch nicht fest. *Theiler* und *Pitschford* erzielten mit Anophelen und Stegomyien positive Übertragungsergebnisse, *Kuhn* und *Schuberg* auch mit Stomoxys. *Reinecke* will die Krankheit auch durch Zecken übertragen haben.

Das Virus der Pferdesterbe ist nach den Untersuchungen *Macfadyens*, die von anderen Autoren später bestätigt wurden, durch Chamberland- und Berkefeldfilter filtrierbar. Es kreist während des ganzen fieberhaften Krankheitsstadiums im Blut, denn durch subkutane, intravenöse und intrapulmonale Injektion von Blutfiltraten läßt sich die Krankheit auf gesunde Pferde und Maultiere übertragen. Außer dem Blut ist auch das Konjunktival- und Bronchialsekret und das im Lungengewebe reichlich vorhandene Ödem infektiös. Die mehrfach vertretene Ansicht, daß auch die Darmentleerungen der kranken Tiere das Virus enthielten, konnte nicht allseits bestätigt werden. Mikroskopisch lassen sich im infektiösen Blut keinerlei Mikroorganismen feststellen. *Ph. Kuhn* fand im Protoplasma der Nierenepithelien Einschlüsse, die in Anordnung, Form und Größe den beim Trachom usw. nachgewiesenen Einschlüssen sehr ähnlich sind. Sollten diese Angaben Bestätigung finden, so wäre das Virus also den Chlamydozoen zuzurechnen. Im Blut, das unter aseptischen Kautelen aufgefangen und in zugeschmolzenen Röhrchen im Dunkeln aufbewahrt wird, hält sich das Pferdesterbevirus nach *Nocard* eventuell jahrelang. Gegen Sonnenlicht und Austrocknung scheint es empfindlich zu sein, hingegen zeigt es der Fäulnis, der Erhitzung (45° C) und gewöhnlichen Desinfektionsmitteln gegenüber eine ziemlich erhebliche Resistenz.

Nach den Versuchen von *R. Koch*, *Theiler*, *Rickmann* u. a. kann man gesunde Tiere durch Simultanimpfung gegen Pferdesterbe immunisieren. Man treibt die Immunität von Pferden, die die natürliche Krankheit überstanden haben, also „gesalzen" sind, durch Einspritzungen von steigenden Dosen virulenten Blutes allmählich höher und spritzt das Serum solcher hochimmunisierten Tiere später zusammen

mit geringen Mengen virushaltigen Blutes den gesunden Tieren ein. Wenn vorsichtig vorgegangen wird, lassen sich größere Impfverluste vermeiden. Die Dauer des erzielten Impfschutzes beträgt etwa 1 Jahr.

4. Perniziöse Anämie der Pferde.

Als akute oder chronische Erkrankung, die schwere anämische und kachektische Zustände zur Folge hat und nur ausnahmsweise in Heilung übergeht, verläuft eine andere Infektionskrankheit der Pferde, die perniziöse oder infektiöse Anämie. Sie ist auch bei uns heimisch, wenn auch weniger verbreitet als z. B. in Frankreich, Nordamerika und anderen Ländern.

Auch das Virus dieser Krankheit ist, wie die grundlegenden Untersuchungen von *Carré* und *Vallée* zeigten, die von *Ostertag*, *Marek* u. a. nachgeprüft und bestätigt worden sind, durch bakteriendichte Kerzen filtrierbar. Es ist im Blut und im Harn der kranken Tiere enthalten, nach Ansicht mancher Autoren auch im Kot. Mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Blutes führte stets zu negativen Ergebnissen. Durch subkutane und intravenöse Überimpfung kleiner Mengen von Blut oder Blutserum, das den kranken Tieren im Fieberstadium entnommen ist, können gesunde Pferde mit Sicherheit infiziert werden. Die natürliche Übertragung geschieht wohl durch Futter oder Tränkwasser, das mit virushaltigem Harn verunreinigt ist. Es hat aber den Anschein, als ob eine größere Virusmenge oder eine wiederholte Virusaufnahme zur Infektion erforderlich sei. Die Krankheit hat auch keine sehr große Tendenz zu epizootischer Ausbreitung. Direkte Übertragungen von Tier zu Tier scheinen nicht vorzukommen. Auch für die Annahme, daß Fliegen oder sonstige Insekten als Virusüberträger eine Rolle spielen, liegen bisher sichere Anhaltspunkte nicht vor. Bemerkenswert ist, daß Tiere, die die Krankheit überstanden haben, die Erreger noch lange Zeit mit dem Harn ausscheiden (Virusträger). Diese Tatsache erklärt in Verbindung mit der erheblichen Resistenz, die das Virus namentlich gegen Fäulnis und Eintrocknung aufweist, daß die Bekämpfung der Seuche sehr schwierig ist. Schutzimpfungen sind bisher nicht gelungen.

Manche Autoren nehmen eine gewisse Verwandtschaft zwischen der perniziösen Anämie und der afrikanischen Pferdesterbe an und wollen die erstere als eine milde europäische Form der letzteren aufgefaßt wissen. Stichhaltige Gründe für eine solche Annahme liegen nicht vor.

5. Bornasche Krankheit der Pferde.

Als dritte Infektionskrankheit der Pferde, die wahrscheinlich durch ein filtrierbares Virus hervorgerufen wird, wäre noch die sogenannte *Borna*sche Krankheit zu erwähnen, eine enzootisch auftretende Gehirn-Rückenmarksentzündung. Sie stellt nach den Untersuchungen von *Joest* und *Degen* pathologisch-anatomisch eine akute, disseminierte, infiltrative, nichteitrige Enzephalitis von lymphozytärem Typus und vorwiegend vaskulärem Charakter dar, die meist von einer unbedeutenden Meningitis von gleichem Typus begleitet ist und in den histologischen Veränderungen manches Übereinstimmende mit der Poliomyelitis acuta

des Menschen bietet. Das klinische Bild der meist tödlich endenden Krankheit ist ziemlich vielgestaltig. Die erkrankten Pferde zeigen Depressionszustände, Bewußtseins- und Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe und Lähmungen.

Johne und *Ostertag* stellten als Erreger der *Borna*schen Krankheit Diplostreptokokken hin. Auch *R. Kraus* wies durch intrazerebrale Infektion von Kaninchen in den spezifischen Krankheitsprodukten wohlcharakterisierte Diplokokken nach, mit deren Reinkulturen er auch bei subdural infizierten Pferden angeblich die Krankheit hervorrufen konnte. Bestätigungen dieser Versuchsergebnisse stehen noch aus. Einstweilen nehmen die meisten Autoren an, daß doch vielleicht ein filtrierbares Virus vorliegt.

Joest wies mit Hilfe der *Lentz*schen Färbung in den großen polymorphen Ganglienzellen, besonders des Ammonshorns, in fast allen untersuchten Fällen eigenartige Kerneinschlüsse nach und faßt diese auf Grund vergleichender Studien mit großer Wahrscheinlichkeit als Reaktionsprodukte der Zellen auf die Invasion eines organisierten, parasitären Agens auf, das den Chlamydozoen nahestehen dürfte.

6. Schafpocken.

Ein filtrierbares Virus wird weiterhin angenommen bei den originären Schafpocken. Die Krankheit verläuft unter einem ähnlichen klinischen Bilde wie die Kuhpocken, ist aber auf andere Tiere, ausgenommen vielleicht Ziegen, und auf den Menschen nicht übertragbar, mithin eine selbständige Infektionskrankheit. Außer auf der Haut und den äußeren Schleimhäuten findet man die das Leiden charakterisierenden Pockenbläschen auch auf den Schleimhäuten des Magendarmkanals und der Luftwege. Diese originäre Infektionskrankheit der Schafe ist also nicht zu verwechseln mit den durch Kuhpockenvirus beim Schafe erzeugbaren Pocken.

Das Virus ist in großen Mengen in den Haut- und Schleimhauteffloreszenzen und im Gewebssaft der inneren Organe enthalten und wird im zirkulierenden Blut nur kurze Zeit, unmittelbar vor der allgemeinen Pockeneruption angetroffen. *Borrel* wies nach, daß das Virus bakteriendichte Filterkerzen passiert. In dem eitrigen Pustelinhalt finden sich große Zellen von etwa 40—50 μ Durchmesser, die neben dem Kern charakteristische Einschlüsse enthalten *(Borrel)*. Diese sind als Reaktionsprodukte der Zellen auf das Virus aufzufassen, wie wir sie ja auch bei anderen durch dermotrope Virusarten bedingten Infektionskrankheiten kennen. Außerdem sind nach den Untersuchungen von *Borrel* und *Paschen* bei *Giemsa*scher oder *Löffler*scher Färbung in den Krankheitsprodukten in großen Mengen kleinste Elementarkörperchen (Strongyloplasmen) nachweisbar, die wahrscheinlich die Erreger selbst darstellen *(Lipschütz)*. Das Schafpockenvirus ist äußerst resistent und wird unter natürlichen Verhältnissen von den gesunden Tieren wahrscheinlich eingeatmet.

Man kann mit dem Pustelinhalt analog wie bei der Variola-Vakzine wirksame Schutzimpfungen gegen Schafpocken ausführen. Das Serum von Tieren, die die Krankheit überstanden haben, enthält auch Heilstoffe.

7. Hundestaupe.

Die Staupe ist eine weitverbreitete akute, übertragbare Krankheit der jungen Fleischfresser und namentlich der jungen Hunde, die neben fieberhaften Erscheinungen durch akute Katarrhe der Schleimhäute, durch katarrhalische Lungenentzündungen, in vielen Fällen außerdem durch nervöse Symptome gekennzeichnet ist *(Hutyra* und *Marek).*

Vom Virus dieser Krankheit wissen wir aus den Untersuchungen *Carré*s, daß es durch bakteriendichte Filterkerzen filtrierbar ist. Man kann mit Filtraten von Blut und von Nasensekret der kranken Tiere gesunde Hunde unschwer infizieren. Pathologisch-anatomisch liegt eine disseminierte Myelitis und Poliomyelitis vor. *Standfuss* und *Lentz* fanden in den Ganglienzellen des Ammonshorns Einschlüsse („Staupekörperchen"), die sich von den *Negri*schen Körperchen der Lyssa sowohl durch das Fehlen von Innenkörpern als auch durch ihre Lagerung frei im Gewebe oder in den in Zerfall begriffenen Ganglienzellen unterscheiden lassen. Es hat also den Anschein, als ob auch das Virus der Hundestaupe den Chlamydozoen-Strongyloplasmen *(Lipschütz)* angehört. Die von *Lignières* u. a. oft gefundenen Bakterien sind offenbar Mischinfektionserreger, die, ähnlich wie der Bacillus suipestifer bei der Schweinepest, von den erkrankten Schleimhäuten aus sekundär in den Körper eindringen und dann vielleicht zusammen mit dem eigentlichen Virus der Krankheit ihr besonderes Gepräge geben.

Auch beim Geflügel gibt es eine Reihe von Infektionskrankheiten, die durch filtrierbare Erreger verursacht werden. Zunächst ist hier zu nennen die

8. Geflügelpest (Hühnerpest).

Es handelt sich um eine als Septikämie verlaufende, außerordentlich ansteckende Seuche, die vorwiegend Hühner, seltener Truthühner, Fasanen, Amseln, Sperlinge, Papageien und Eulen befällt. In ihren klinischen Erscheinungen ist die Krankheit der Geflügelcholera (S. 616) in mancher Hinsicht ähnlich, doch fehlen die für letztere so charakteristischen Durchfälle. Außer Fieber stellen sich Schlafsucht, Lähmungs- und ataktische Erscheinungen ein. Der Ausgang ist meist tödlich, sodaß bei der großen Ansteckungsfähigkeit der Seuche oft in kurzer Zeit große Hühnerbestände völlig aussterben. Bei der Obduktion finden sich makroskopisch als einzige regelmäßige Befunde Blutungen in der Schleimhaut des Drüsenmagens. Die Zeichen der schweren Darmentzündung, die regelmäßig, und die Entzündungen der Lungen und des Herzbeutels, die sehr oft bei der Hühnercholera gefunden werden, fehlen bei der Hühnerpest, ebenso natürlich die durch das mikroskopische Blutpräparat und die Züchtung so leicht festzustellenden Hühnercholerabazillen.

Das Virus der Hühnerpest ist mikroskopisch nicht nachweisbar. Es ist in großen Mengen im Blut der kranken Tiere enthalten, außerdem aber auch in allen Organen, in der Galle, im Kot und im Nasenschleim; es geht auch in die Eier der Hühner über *(Centanni).* Nach *Kitt* genügen schon Mengen von 0·000001 *ccm* Blut eines kranken

Huhnes, um gesunde Hühner sicher tödlich zu infizieren. *Lode* und *Gruber* wiesen nach, daß die Erreger der Hühnerpest Berkefeldfilter passieren; andere Autoren bestätigten diese Beobachtung und erweiterten sie auf andere bakteriendichte Filter.

Kulturversuche, die *Lode* und *Gruber, Ostertag, Wolffhügel* und *Bugge* auf den verschiedenartigsten Nährmedien anstellten, hatten stets ein negatives Ergebnis; auch die Züchtung in vivo in Kollodium- oder Schilfsäckchen mißlang. *Marchoux* hat allerdings angegeben, daß ihm auf einem mit Hühnerblut hergestellten besonderen Agar die Züchtung gelungen sei und daß er mit geringsten Kulturmengen aus der 10. Kulturpassage noch tödliche Infektionen bei Hühnern habe erzielen können. Bei dem außerordentlich hohen Virusgehalt des Blutes erscheint aber der Beweis, daß hier tatsächlich eine Vermehrung der Erreger und nicht nur eine noch wirksame Verdünnung vorlag, nicht sicher erbracht. — Die Resistenz des Virus gegen äußere Schädigungen ist ziemlich groß. Erhitzung auf 60° C vernichtet es bei halbstündiger Einwirkung nicht, 1 prom. Sublimatlösung muß nach *v. Ostertag* 30 Minuten, 1 proz. Schwefelsäure, 2 proz. Kalilauge und 3 prom. Chlorkalklösung 10 Minuten einwirken, um es sicher abzutöten *(Friedberger)*. Auffallend ist die hohe Widerstandsfähigkeit gegen Glyzerin, die ja auch andere filtrierbare Infektionserreger aufweisen: *Maue* fand Hühnerpesthirn, das in Glyzerin aufbewahrt war, noch nach 270 Tagen infektionstüchtig. Durch Fäulniseinflüsse wurde das Hühnerpestvirus in Harn und Dünger bei den Versuchen von *Ostertag* und *Bugge* erst nach 39 Tagen vernichtet, *Lode* und *Centanni* dagegen stellten eine geringe Resistenz gegen Fäulnis fest. Auch Belichtung und Austrocknung verträgt das Virus längere Zeit, ohne an Infektiosität wesentlich einzubüßen.

Die natürliche Übertragung erfolgt offenbar hauptsächlich durch Futter, das mit Kot, Blut oder Nasenschleim kranker Tiere beschmutzt ist. Zwischenwirte als Überträger anzunehmen, liegt nach den Versuchen *Centannis* keine Veranlassung vor.

Die experimentelle Übertragung der Hühnerpest auf gesunde Hühner gelingt außerordentlich leicht bei Anwendung der verschiedensten Infektionsmethoden, auch bei Verfütterung virushaltigen Materials und bei Einbringung in kleinste Hautverletzungen und in den Konjunktivalsack. Bei jungen Gänsen kommt es nach subkutaner oder intramuskulärer Infektion zu einer vorübergehenden Septikämie und zu einer dauernden Lokalisation des Virus im Zentralnervensystem *(Kleine)*.

Rosenthal, F. K. Kleine, Schiffmann u. a. fanden im Gehirn der infizierten Tiere intra- und extrazelluläre, runde oder ovale, mitunter auch ringförmige Gebilde; *Schiffmann* beschrieb auch besondere „Hühnerpestkörperchen“ mit punktförmigen Innengebilden. *v. Prowazek* konnte diese Befunde nicht bestätigen, sah aber in Zupfpräparaten aus dem Hirn regelmäßig bald einzeln, bald nesterweise liegende ovale oder runde, $1-1\frac{1}{2}\,\mu$ große, oft zu zweien hantelartig zusammenhängende, wohlumschriebene, zuweilen an mehreren Stellen leicht eingedellte Körperchen, die sich bei Giemsafärbung gelblichrosa färbten und im Innern einen runden oder länglichen, bakterienähnlichen Körper von dunkelroter Farbe bargen. Auch große endothelartige Zellen mit stark färbbaren Einschlüssen wies er nach. Über die Natur und die

ätiologische Bedeutung dieser Befunde läßt sich einstweilen kein sicheres Urteil fällen.

Hühner, die die natürliche Krankheit ausnahmsweise überstanden haben, zeigen eine echte Immunität, sodaß sie später auch mit großen Dosen des Virus nicht mehr zu infizieren sind. Man kann bei solchen Tieren durch wiederholte Behandlung mit größeren Mengen infektiösen Blutes auch ein Serum gewinnen, das das Hühnerpestvirus in vitro zerstört. Die mannigfach angestellten Versuche einer aktiven oder passiven Schutzimpfung haben aber bisher zu praktisch brauchbaren Ergebnissen nicht geführt.

9. Geflügelpocken (Epithelioma contagiosum).

Die beim Hausgeflügel, vornehmlich bei den Hühnern auftretenden Geflügelpocken sind klinisch durch die Bildung graugelblicher, flacher, an der Oberfläche verkrusteter Knötchen oder Tumoren der Haut charakterisiert. Sitz dieser Hautveränderungen sind hauptsächlich der Kamm, die Kehllappen, Augen- und Schnabelwinkel. Auch auf den Schleimhäuten kommen bei manchen Epizootien analoge Veränderungen vor, vielfach bietet sich hier aber das Bild einer kruppös-diphtherischen Entzündung. Mit den menschlichen Pocken, zu denen sie früher in ätiologische Beziehung gebracht wurde, hat die Krankheit nichts zu tun.

Das Virus der Geflügelpocken ist filtrierbar (*Marx* und *Sticker*). Die mikroskopische Untersuchung der infektiösen Krankheitsprodukte läßt, wie zuerst *Borrel* im Jahre 1909 nachwies, als typischen Befund sehr zahlreiche, unbewegliche, runde Körperchen von etwa $^1/_4\,\mu$ Durchmesser erkennen, die oft in Häufchen zusammenliegen und vielfach hantelförmige Teilungsfiguren zeigen. Sie sind nach dem *Giemsa*schen und *Löffler*schen Geißelfärbungsverfahren gut darstellbar und verhalten sich bei der *Gram*schen Färbung negativ. Als „Geflügelpockenkörperchen" bezeichnet man die größeren, in den hypertrophischen Retezellen neben dem Kern sichtbaren Gebilde, die schon im Jahre 1865 von *Rivolta* beschrieben und von *Sanfelice* als Blastomyzeten angesprochen wurden. Sie werden heute als spezifische Reaktionsprodukte des Gewebes auf das Virus aufgefaßt und demnach in Parallele mit den *Guarnieri*schen und *Negri*schen Körperchen gestellt. *Lipschütz* rechnet das Geflügelpockenvirus zu den dermotropen Virusarten und nennt es Strongyloplasma avium.

Die Züchtung des Virus ist bisher nicht gelungen. Auffallend ist seine große Resistenz gegen alle äußeren Schädigungen, Erhitzung, Belichtung, Austrocknung und Desinfektionsmittel.

Der Krankheitserreger ist am reichlichsten in den erkrankten Hautpartien enthalten; man kann auch mit außerordentlich stark verdünnten Aufschwemmungen der letzteren die Krankheit kutan und subkutan auf gesunde Hühner und Tauben übertragen. Aber auch im Blut zirkuliert das Virus, denn Aufschwemmungen der inneren Organe sind ebenfalls infektiös, und zwar auch bei Hühnern, die die Krankheit überstanden haben und sich gegen eine erneute experimentelle Infektion als immun erweisen. Über die Art der natürlichen Infektion steht Sicheres noch nicht fest; *Burnet* konnte die Krankheit durch Verfüttern

virushaltiger Nahrung hervorrufen. Das Studium der Immunitätsverhältnisse hat zur Auffindung praktisch brauchbarer Schutzimpfungsmethoden noch nicht geführt.

Mit der Geflügelpocke ist allem Anschein nach ätiologisch identisch die als

10. Geflügeldiphtherie

bezeichnete Krankheit. Wir hatten schon erwähnt, daß die Geflügelpocke auf Schleimhäuten in der Form diphtherischer Prozesse auftreten kann. Daß es sich bei den Geflügelpocken und der Geflügeldiphtherie um verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit handle, ist schon von *Röll* (1867) und später von verschiedenen anderen Autoren auf Grund praktischer Erfahrungen gemutmaßt worden. Experimentell gestützt wurde diese Annahme aber erst durch *Carnwath,* dem es im Jahre 1908 gelang, einerseits durch Verimpfung von reinem Pockenmaterial auf Schleimhäuten diphtherische Veränderungen und andrerseits durch Verimpfung von diphtherischen Material typische Hautpocken bei Hühnern zu erzeugen. Diese Versuche sind dann von anderen Forschern bestätigt worden, sodaß heute die Mehrzahl der Autoren die Identität beider Krankheitsprozesse annimmt. Es gibt aber auch strenge Gegner dieser Auffassung. Zu diesen gehören besonders *Bordet* und *Fully,* die als Virus der Geflügeldiphtherie kleinste, nach *Giemsa* färbbare Körperchen ansehen, die sie angeblich auf Blut-Glyzerin-Kartoffelagar reinzüchten und auch erfolgreich auf die Mundschleimhaut von Hühnern übertragen konnten. Es ist immerhin aber möglich, daß neben der durch das Virus der Geflügelpocken erzeugten Geflügeldiphtherie auch andere, ätiologisch von ihr zu trennende Formen von Diphtherie beim Geflügel vorkommen. Bisher ist jedenfalls nur das Geflügelpockenvirus als Erreger der in Mitteleuropa beobachteten seuchenhaften Geflügeldiphtherie nachgewiesen *(Uhlenhuth* und *Manteufel).*

11. Hühnerleukämie.

Durch die Untersuchungen von *Ellermann* und *Bang* ist die Ätiologie einer weiteren Infektionskrankheit der Hühner wesentlich geklärt worden, die hin und wieder in enzootischer oder epizootischer Form auftritt, nämlich der Hühnerleukämie. Sie ist durch schwere Leukämie, starke Milz- und Leberschwellung und Leukozytenproliferation in den Leber- und Knochenmarkskapillaren charakterisiert. *Hirschfeld* und *Jakoby* stellten bei einigen Tieren auch schwere Blutungen fest, die sie als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese auffassen.

Das Virus der Hühnerleukämie ist nach den Feststellungen von *Ellermann* und *Bang* durch Berkefeldfilter filtrierbar und gehört zu den von *Lipschütz* als hämotrop bezeichneten Virusarten. Durch intravenöse oder intraperitoneale Verimpfung von Leber-, Milz- oder Knochenmarkemulsionen kann man die Krankheit auf gesunde Hühner, nicht aber auf andere Tiere überimpfen. Die Übertragung gelingt allerdings nur bei einem Bruchteil (etwa 40%) der Hühner; auch unter natürlichen Verhältnissen scheint die Krankheit nicht sehr kontagiös zu sein. Bemerkenswert ist, daß die Blutveränderungen bei der natürlichen wie der experimentellen Infektion auch fehlen können. *Hirschfeld* und *Jakoby*

sahen in den Leukozyten Einschlußkörperchen, die bei Giemsafärbung einen rötlichen, bei Methylgrünpyroninfärbung einen roten Farbenton annahmen, eine feinere Struktur aber nicht erkennen ließen. Wenn sich diese Befunde bestätigen sollten, wären wohl auch diese Einschlüsse als Reaktionsprodukte der Zellen auf das filtrierbare Virus anzusehen.

Literatur.

Borrel, Sur les inclusions de l'épith. contagieux des oiseaux. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1904.

Carnwath, Zur Ätiologie der Hühnerdiphtherie und Geflügelpocken. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 1907.

Carré, Sur la maladie des chiens. Bull. de la soc. de méd. vét., 1905 u. 1906.

Carré und *Vallée,* Compt. rend. de l'acad. d. sc., 1904 u. 1905.

Dujardin-Beaumetz, Die Peripneumonie der Rinder. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Giese, Die Ermittlung der Lungenseuche des Rindes mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1921.

Hutyra und *Marek,* Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 4. Aufl., Jena. G. Fischer, 1913.

Joest, Enzootische Gehirn-Rückenmarksentzündung (*Borna*sche Krankheit) des Pferdes. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 6, 1913.

Kraus R., Über die Ätiologie der Meningo-Encephalitis epizootica (*Borna*sche Krankheit). Zeitschr. f. Immun.-Forsch., Bd. 30, 1920.

Lipschütz, Filtrierbare Infektionserreger. Handb. der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 8, 1913. — Untersuchungen über Epithelioma contagiosum der Vögel. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.

Marx und *Sticker,* Untersuchungen über das Epithelioma contagiosum des Geflügels. Deutsche med. Wochenschr., 1902 u. 1903.

Nocard, Roux, Borrel, Salimbeni und *Durjadin-Beaumetz,* Le microbe de la péripneumonie. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898. — Bull. de la soc. centr. de méd. vet., 1899 u. 1901.

v. Ostertag, Hühnerpest. Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 6, 1913.

Schiffmann, Zur Histologie der Hühnerpest. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 45, 1908.

Uhlenhuth und *Haendel,* Schweinepest und Schweineseuche. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 6, 1913.

Uhlenhuth, Hübner, Xylander und *Bohtz,* Untersuchungen über das Wesen und die Bekämpfung der Schweinepest. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, Bd. 27, 1908.

Uhlenhuth und *Manteufel,* Neue Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Geflügeldiphtherie und Geflügelpocke. Ebenda, Bd. 33, 1910. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921.

---

69. VORLESUNG.

Fleckfieber.

Geschichtliches.

Das Fleckfieber, auch Flecktyphus, Typhus exanthematicus, Petechialtyphus, Febris petechialis, Hungertyphus, Typhus bellicus genannt, ist seit der Zeit, wo es als spezifische Krankheit von den Ärzten erkannt und beschrieben wurde, wie kaum eine zweite Infektionskrankheit bis auf die heutige Zeit vorwiegend eine Kriegsseuche gewesen. *Fracastorius*, *Joachim Burserus* und *Heinrich Wolfius* haben im 16. und 17. Jahrhundert zuerst Fleckfieberepidemien in Italien und Deutschland beobachtet und die wichtigsten klinischen Kennzeichen der Krankheit so beschrieben, wie wir sie heute noch sehen. Das epidemische Auftreten des Fleckfiebers ist in Europa fast stets mit den großen Kriegen zeitlich zusammengefallen. Elend und Verarmung, Verwahrlosung und Hungersnot in weiten Volksschichten sind immer mit den großen Kriegswirren verbunden und bieten so die Vorbedingung für die Verbreitung des Ungeziefers, insbesondere der Läuseplage, die bei der Epidemiologie des Fleckfiebers die entscheidende Rolle spielt. Der dreißigjährige Krieg, der Feldzug Napoleons in Rußland, der Krimkrieg von 1862, der russisch-türkische Feldzug 1878 liefern Beweise für diese Behauptung. Das Fleckfieber ist deshalb auch als Lagerkrankheit, Typhus castrensis und als ungarische Soldatenkrankheit, Morbus ungaricus, beschrieben worden (*Reder*). Aber auch da, wo sich in Friedenszeiten Elend, Verarmung und in ihrem Gefolge die Läuseplage einstellt, sind Fleckfieberepidemien vorgekommen. Die Geschichte des Fleckfiebers ist, wie der Historiker *Hirsch* treffend sagt, die Geschichte des menschlichen Elends. Beide sind auf das Gebiet und die Volksschichten beschränkt, die unter den geschilderten hygienischen Mißständen leiden. Beispiele für solche Epidemien bieten der „Hungertyphus“ in Irland, der 1846 und 1847 fast 400000 Menschen befiel, die von *Virchow* 1847/48 in Oberschlesien erforschte Fleckfieberepidemie und die 1884 in Russisch-Polen von *Swacer* beschriebene. Bei allen Fleckfieberepidemien hat man die Beobachtung gemacht, daß in Ortschaften oder Gebäuden mit starker Menschenansammlung und in unhygienischen Wohnungen die Seuche sich besonders intensiv und leicht ausbreitete. Auch auf den älteren Segelschiffen, auf denen alle hygienischen Einrichtungen fehlten, in den Gefängnissen der früheren Zeit und in Herbergen hat das Fleckfieber mit Vorliebe Fuß gefaßt und Verbreitung gefunden.

Auf die epidemiologischen Verhältnisse des Fleckfiebers haben erst die experimentellen Forschungen der neueren Zeit helles Licht geworfen. Nachdem schon früher *R. Koch*, *Yersin*, *E. Gotschlich* und andere Forscher auf Grund ihrer Beobachtungen bei Fleckfieberepidemien die Vermutung geäußert hatten, daß der Infektionsstoff durch Wanzen, Flöhe oder Läuse verbreitet würde, ist erst seit den grundlegenden Forschungen der französischen Bakteriologen *Nicolle*, *Conseil* und *Conor* der wissenschaftliche Beweis für die Bedeutung des Ungeziefers bei der Verbreitung des Fleckfiebers erbracht. Durch die experimentellen Arbeiten dieser Autoren, die als erste das Fleckfiebervirus auf Tiere übertrugen, und ihre epidemiologischen Studien

80*

ist mit Sicherheit festgestellt, daß die Kleiderlaus der einzige Überträger des Fleckfiebererregers ist. Die in der deutschen und österreichischen Armee während des Weltkrieges 1914/18 gesammelten Erfahrungen haben, wie aus den Arbeiten von *Jürgens*, *Brauer* u. a. hervorgeht, die zugleich die Beobachtungen von *Nicolle* epidemiologisch ergänzt und erweitert haben, diese Feststellungen vollauf bestätigt und zu einem wirksamen Bekämpfungssystem der bisher so gefürchteten Kriegsseuche geführt. Namentlich durch die systematisch durchgeführten Entlausungsverfahren ist die Geißel des Stellungskrieges und langdauernden Lagerlebens ihrer Schrecken beraubt.

Krankheitsbild.

Die Krankheitserscheinungen beginnen meist plötzlich mit Schüttelfrost. Prodromalsymptome fehlen entweder völlig oder bestehen in leichtem Frösteln, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und oft in influenzaartigen, katarrhalischen Erscheinungen. Die Patienten bieten schon während der ersten Fiebertage das Bild Schwerkranker mit starker psychischer Verstimmung, Niedergeschlagenheit und starkem Schwindelgefühl. Bald pflegt sich Benommenheit einzustellen. Die Kranken nehmen häufig eine eigenartige Haltung mit angezogenen Beinen in Rückenlage ein. Diese charakteristische Lage und die Muskelsteifheit werden auf einen Reizzustand des Zentralnervensystems zurückgeführt *(Jürgens, Munk)*. Das Gesicht ist meist dunkelrot und etwas gedunsen, die Konjunktiva gerötet und hat injizierte Gefäße, die streifenförmig nach den Augenwinkeln ziehen. Infolge der Lichtscheu haben die Kranken oft einen eigenartigen Gesichtsausdruck, den *Munk* für ein diagnostisch verwertbares Zeichen hält. Der Puls ist fast immer frequent, dikrot und hat Extrasystolen. Die Milz ist vergrößert, die Leber oft druckempfindlich, der Leib eingezogen. Schon frühzeitig stellt sich Bronchitis mit trockenem Husten ein *(Jürgens)*, häufig gefolgt von Bronchopneumie. In der Regel besteht Stuhlverhaltung, doch kommen nicht selten auch leichte Durchfälle vor. Die Zunge ist belegt und meist feucht, zeigt aber an den Rändern und der Spitze rote Farbe. Der Kranke hat üblen Geschmack und Geruch aus dem Munde. Der Urin ist eiweißhaltig und zeigt im Fieberstadium bei fast allen Kranken Diazoreaktion.

Zwischen dem 4. und 7. Tage nach Beginn der Krankheit und dem steilen Anstieg der Temperatur stellt sich das charakteristische Exanthem (s. Taf. **105** u. **106**) ein, nach dem die Krankheit ihren Namen hat. Es tritt fast immer in Form kleiner Flecken auf, die zunächst vereinzelt auf der Brust und an den Extremitäten erscheinen, sich aber im Laufe von 1 bis 2 Tagen rasch vermehren und schließlich an Hals, Rumpf und Extremitäten bis zu den Hand- und Fußinnenflächen meist in großer Menge zu finden sind. Das Exanthem ist anfangs der Typhusroseola ähnlich und wie bei Masern hellrot, nimmt aber, je länger es besteht, um so mehr einen bläulichen Farbenton an. Die Größe der einzelnen Flecke schwankt zwischen Kleinstecknadelkopfgröße und Linsengröße. Um die eigentlichen Roseolaflecken entwickelt sich oft ein „graubläulicher Hof" *(Brauer)*, der wohl ebenso auf tiefer in der

Haut liegende Veränderungen zurückzuführen ist, wie die flächenhaften blaßbläulichen Flecken, auf die *Murchison* hingewiesen hat. Sie finden sich neben der Roseola, geben der Haut die subkutikuläre Marmorierung und erwecken den Eindruck, als ob „die Haut an der Stelle einen kleinen Stoß erhalten habe" (*Brauer*). Die Blutungen im Bereiche des Exanthems, von denen das Fleckfieber den Namen „Petechialtyphus" erhalten hat, treten nicht immer auf. Sie sind in der Regel am Rücken oder an gewissen, einem Druck ausgesetzten Stellen der Haut zu finden und bilden meist kleine runde, seltener größere, dunkelrot bis schwarz gefärbte Flecken. Neben diesen Petechien im Gebiete der Roseola treten auch subkutane Blutungen, namentlich an Druckstellen des Körpers, auf.

Von *Brauer* ist auf ein Symptom hingewiesen, das sich mit Abklingen der Fieberperiode besonders nach Abseifung der Haut oder nach einem Vollbade einstellt und als kleienförmige Schuppung der Haut beschrieben wird: „Die kleienförmige Abschuppung der Haut macht sich etwa mit dem 12.—15. Krankheitstage bemerkbar. Schon etwa mit dem 8.—10. Tage nimmt die Haut beim seitlichen Darüberblicken einen feinen, grauweißlichen Schimmer an. Wird nun in dieser Phase mit mäßiger Intensität mit dem Finger die Haut, die noch keine spontane Schilferung darbietet, gerieben, so läßt sich die obere Epidermisschicht in feinen Schuppen abreiben, und die Haut darunter erscheint in zarter Hyperämie. Das Ganze macht den Eindruck, als habe man mit einem weichen Gummi radiert. Dieses Phänomen geht der spontanen kleinschuppigen Abschilferung der Haut um einige Tage voraus." Dieses „Radiergummiphänomen" soll differentialdiagnostische Bedeutung haben.

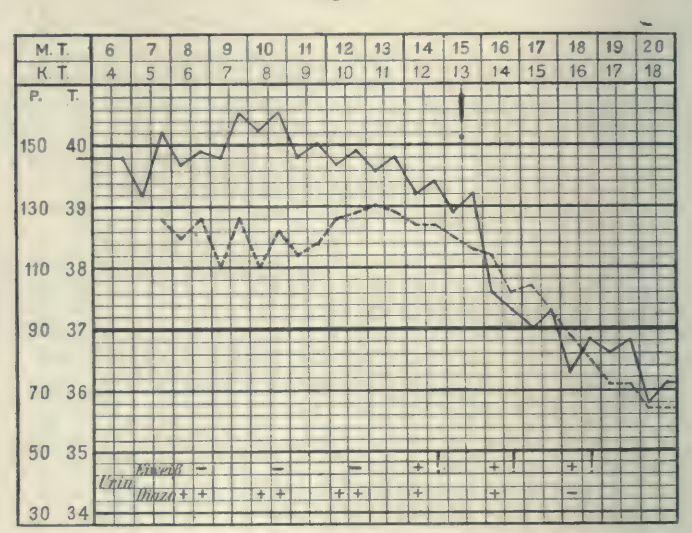
Bemerkenswert ist, daß das Exanthem oft nur rudimentär ausgebildet ist und auch völlig fehlen kann (*Lichtheim*). *Murchison* z. B. vermißte jegliches Exanthem bei 11,5% der Fälle, *R. Otto* bei 14%. Andere Autoren sahen das Fleckfieber ebenfalls in etwa 15% der Fälle ohne Ausschlag verlaufen. *Jürgens* vertritt dagegen die Ansicht, daß das Fehlen jeglicher Flecken zu den größten Seltenheiten gehört, und daß die Angaben über Fleckfieber ohne Exanthem darauf zurückzuführen sind, daß der Ausschlag übersehen wird, weil er oft sehr geringfügig ist und nur kurze Zeit besteht.

Häufig erfolgt mit der vollen Ausbildung des Exanthems unter Koma, Konvulsionen und Nachlassen der Herztätigkeit der Tod der Kranken. In der Mehrzahl der Fälle tritt der Exitus aber, ohne daß das Bewußtsein völlig gestört ist, bei sinkender Temperatur und unregelmäßiger Atmung infolge von Herzschwäche erst Ende der zweiten oder im Verlaufe der dritten Woche ein. Eine günstige Wendung der Krankheit läßt sich zu Beginn oder in der Mitte der zweiten Krankheitswoche meist daran erkennen, daß der Puls zunehmend regelmäßiger, langsamer und voller wird und einhergehend damit die Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems zurückgehen.

Zur Vervollständigung der wichtigsten Züge des klinischen Bildes ist es notwendig, noch einige Tatsachen über Temperaturkurve, Verhalten des Zirkulationssystems und eigentümliche Erscheinungen des Nervensystems hinzuzufügen, wie sie in den neueren klinischen Studien von *Jürgens*, *Brauer*, *Munk*, *Ceelen* und *Zlatogoroff* niedergelegt sind.

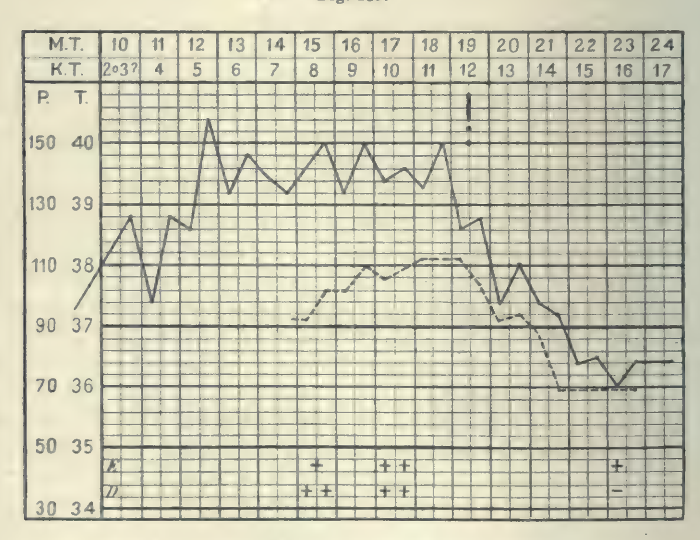
Die Temperatur bleibt nach einem raschen Anstieg zum Maximum der überhaupt während des Krankheitsverlaufes erreichten Höhe auf diesem Niveau mit nur geringen, meist nur $^1/_2{}^0$ C be-

Fig. 188.



Fleckfieber, schwerer Verlauf, petechiales Exanthem, charakteristische Nervenerscheinungen.

Fig. 189.



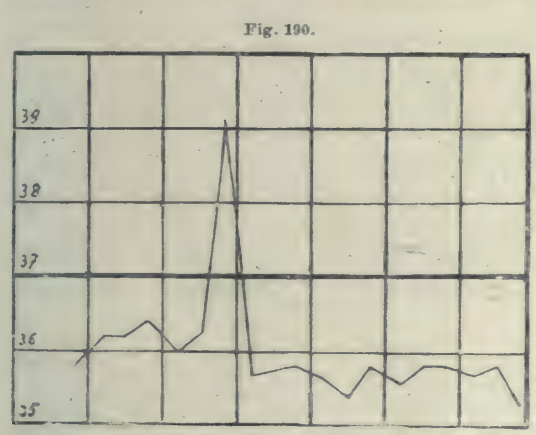
Fleckfieber, leichter Verlauf, lang anhaltende Gefäßlabilität.

tragenden Remissionen. Diese Continua continens dauert bei den ausgesprochenen Fällen ziemlich gleichmäßig 13—16 Tage, um dann der Periode der Entfieberung Platz zu machen (Fig. 188 u. 189).

Die letztere vollzieht sich „in einem Zuge ohne stärkere Remissionen und so gründlich, daß sie — unten angelangt — sich in ruhigen Bahnen weiterbewegt, ohne die bekannten Schwankungen, die beim Typhus, aber auch bei anderen Infektionskrankheiten der Entfieberung so gerne folgen" *(Jürgens)*. Daß von diesem für Fleckfieber fast gesetzmäßigen Verlauf der Fieberkurve Abweichungen vorkommen, namentlich bei leichteren Fällen (Fig. 190), ist für jeden, der biologisch und klinisch die Infektionskrankheiten kennt, selbstverständlich. Stärkere Temperatursenkungen während der Continua kommen vor, meist bei Komplikationen (Pneumonie) *(Reder)*.

Schädigungen der Kreislauforgane treten beim Fleckfieber frühzeitig auf und sind für den Ausgang sehr bedeutungsvoll. Im Beginn der Erkrankung sind sie auf Toxine zurückzuführen. Der Puls ist stark beschleunigt, kaum fühlbar, fadenförmig und dikrot, der Spitzenstoß des Herzens sehr schwach, die Herzdämpfung verbreitert. Messungen des Blutdruckes, die *Munk* ausgeführt hat, haben ergeben, daß in diesen meist letal unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz verlaufenden Fällen der arterielle Blutdruck stark, bis zu 60 *mg* Hg, vermindert ist. Es handelt sich hier vielfach um Menschen, namentlich ältere, deren Kreislauforgane schon vor der Fleckfiebererkrankung geschädigt oder erkrankt waren. Diese Beobachtung erklärt die hohen Mortalitätszahlen bei älteren Personen, die an Fleckfieber erkranken. Klinisch dokumentieren sich diese Fälle in grauzyanotischer Verfärbung des Gesichtes, leichtem Exophthalmus, verfallenen Gesichtszügen und leichenhaftem Aussehen. Derartige kollapsähnliche, tagelang anhaltende Zustände sind fast stets die Vorboten des Todes, der unter allmählichem Erlöschen der Körperfunktionen langsam erfolgt. Die livide Verfärbung des Exanthems und das Auftreten von Petechien sind nach *Munk* auf die starke Senkung des Blutdruckes zurückzuführen, ebenso die von *Patry* und *Jürgens* beschriebenen Gefäßkrämpfe, die symmetrisch an den peripheren Teilen der Extremitäten auftreten und häufig zu Gangrän der Finger, Zehen oder gar der Füße führen. Im Gegensatz zu *Munk* faßt *Jürgens* die Gangrän als eine neurotrophe auf. Je leichter der Fall ist, desto weniger ausgesprochen sind die geschilderten Symptome. Bei den Rekonvaleszenten macht sich noch lange Zeit eine auffällige Pulsbeschleunigung bemerkbar, sobald auch nur leichte Körperbewegungen vorgenommen werden.

Fig. 190.



Fleckfieber. Leichte Erkrankung bei einem Kinde mit typischem, aber blassem Exanthem.

Die Erscheinungen, die auf die toxische Schädigung des Nervensystems zurückzuführen sind, können in psychische einerseits und motorische und funktionelle andrerseits eingeteilt werden (*Munk*). Zu ersteren gehören Wahnvorstellungen, Delirien und Exzitationszustände, weiterhin auch Katatonie, bei deren voller Entwicklung der eigenartige Zustand der sogenannten Flexibilitas cerea (Fig. 191) beobachtet wird. Zu der zweiten Gruppe gehören die Reizzustände der Muskulatur, die die eigenartige Spannung der Muskeln, die Kontrakturen und das Zittern bedingen, ferner Störungen der Sphinktereninnervation. Funktionell sind die Störungen der Sprache, die Parästhesien, Ohrensausen, Schwerhörigkeit und Schwindelgefühl aufzufassen.

Atypische Fälle.

Wie bei anderen Infektionskrankheiten, kommen auch beim Fleckfieber atypische Formen vor. Zu ihnen gehören die foudroyanten, schon innerhalb weniger Tage mit dem Tode endigenden Fälle (Febris siderans nach *Zlatogoroff*) und die leichten, abortiven Erkrankungen. Letztere sind besonders häufig bei jugendlichen Personen, namentlich Kindern, und führen, abgesehen von geringem Fieber und schwachem, rasch verschwindendem Exanthem, oft gar nicht zu merkbaren klinischen Symptomen (ambulante Form, „Infection inapparente“ *Nicolle*s). Dagegen ist die Annahme, daß es Fleckfiebererkrankungen ohne Fieber und ohne Exanthem (sog. latente Formen älterer Autoren) gibt, bisher durch nichts sicher bewiesen.

Fig. 191.



Flexibilitas cerea.
Die beim Pulstasten hochgehobenen Hände werden weiter in der ihnen gegebenen Stellung gehalten. (Nach *Munk*.)

Die bei anderen schweren Infektionskrankheiten so häufigen Komplikationen, namentlich mit Pneumonie, und Mischinfektionen sind selten (*Reder*).

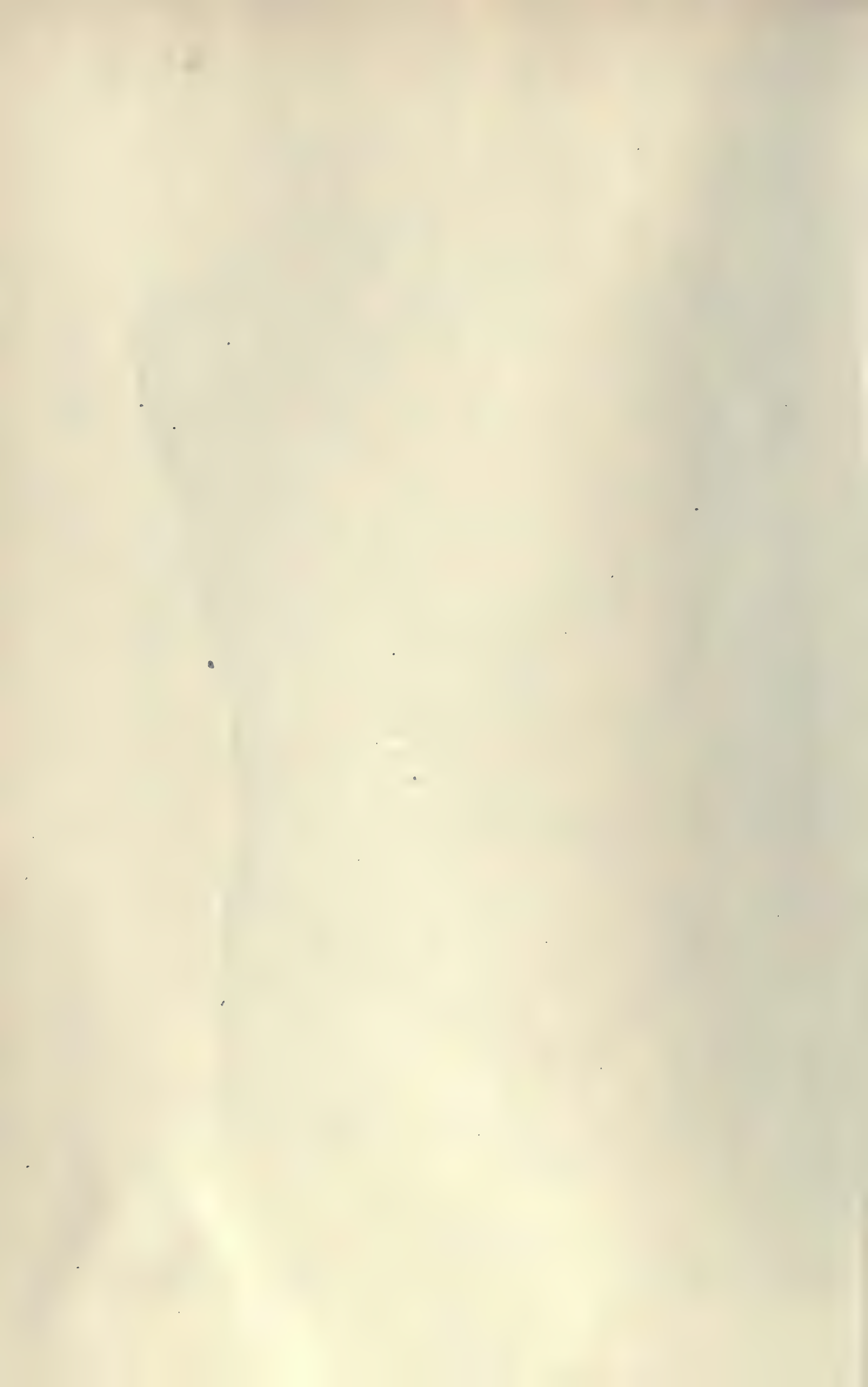
Obduktionsbefunde.

Während außer Milzvergrößerung, Hyperämie von Leber, Nieren und Zentralnervensystem und bronchopneumonischen Herden sowie Ekchymosen am Perikard sich grobe pathologisch-anatomische Veränderungen bei Fleckfieberleichen nicht nachweisen lassen, sind als charakteristische Befunde von *Popoff* und *Benda* in der Rinde des Groß- und Kleinhirns kleinste Entzündungsherde beschrieben worden. Ferner wurden von *E. Fraenkel* mikroskopische Veränderungen der kleinsten Arterien der Hautroseolen (Taf. **107**, Fig. 1) nachgewiesen. Diese Befunde sind vielfach bestätigt. Sie bestehen in umschriebenen Veränderungen der Endothelzellen, gekennzeichnet durch blasige Auftreibung, die dann zu einer nur mikroskopisch sichtbaren



Fleckfieber-Exanthem.
Nach *Jürgens*.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.





Fleckfieber-Exanthema.
Nach *Jürgens.*

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



lokalen Nekrose der Intima und zuweilen der Muskularis der kleinsten Gefäße in den Roseolen führt. Ganz ähnliche Vorgänge spielen sich nach den Untersuchungen von *Ceelen* an den kleinsten Arterien und Kapillaren des Gehirns und fast aller Organe ab. Auch hier beginnt der Prozeß an den Intimazellen der Gefäße (Taf. **107**, Fig. 2). Im Anschluß an die Aufquellung der vielleicht auch proliferierten Intimazellen, die abgestoßen werden oder der Nekrose verfallen, tritt eine Proliferation der Adventitiazellen der Gefäße und der Zellen der Gerüstsubstanzen ein mit exsudativ-entzündlichen Prozessen und Auswanderung von Leukozyten. Es entstehen so ovale oder kugelige Verdickungen der Gefäße. Im Gehirn geht das betroffene präexistierende Gewebeparenchym zugrunde. Die Herde können, obwohl nur mikroskopisch sichtbar, wegen ihrer großen Menge für die Erklärung der Zirkulationsstörungen, der Ausfalls- und Reizerscheinungen des Gehirns und des zentralen Nervensystems sehr wohl als bedeutungsvoll angesehen werden. Sie sind zwar regellos auf die Gefäße eines Organes verteilt, haben aber doch, z. B. im Gehirn, gewisse Prädilektionsstellen, die Medulla oblongata und den Boden des 4. Ventrikels. *Ceelen* fand die für Fleckfieber charakteristischen Knötchen auch im Plexus chorioideus der Hirnventrikel, in der Leptomeninx, an den Gefäßen der peripheren Nerven und an den Vasa vasorum der großen Gefäße.

Klinische Differentialdiagnose.

Wegen der großen Ähnlichkeit, die das klinische Bild des Fleckfiebers mit dem des Typhus bietet, seien kurz die wichtigsten differentialdiagnostischen Befunde nach einer Übersicht *O. Müllers* gegenübergestellt. Die Differentialdiagnose zwischen Masern, Pocken (initiales Exanthem) ist dem Geübten fast immer leicht möglich. Bei Masern sind die *Koplik*schen Flecken, bei Pocken das Aufschießen der *Jenner*schen Bläschen aus dem Initialexanthem entscheidend.

Unterleibstyphus.	Fleckfieber.
1. Lange Inkubationszeit (3 Wochen).	1. In der Regel kürzere Inkubationszeit (4—5—14 Tage).
2. Allmählicher Krankheitsbeginn.	2. Plötzlicher Krankheitsbeginn (oft mit Schüttelfrost).
3. Die Temperatur steigt allmählich und erreicht gegen den 8. bis 10. Tag den Höhepunkt.	3. Die Temperatur steigt rasch und ist schon am dritten Tag bei hohen Werten angelangt.
4. Temperaturremissionen von 1° und mehr.	4. Kontinuierliche Temperaturen mit Schwankungen von weniger als 1°.
5. Lytischer Temperaturabfall im Laufe einer Woche.	5. Kritischer Temperaturabfall im Laufe von 48 Stunden.
6. Roseol-papulöser beschränkter Ausschlag am meisten auf dem Bauch, Rücken, seltener an den Händen und Beinen, an Handtellern und Fußsohlen nie.	6. Der Ausschlag ist anfangs roseol und später petechial, an der Peripherie des Fleckes unregelmäßig und verschwimmend. Am meisten an den Weichen, dem Schultergürtel, der Stirn, den Armen und Beinen; oft deutlich an Handtellern und Fußsohlen.
7. Der Ausschlag tritt schubweise auf.	7. Der Ausschlag tritt nie schubweise auf, sondern erscheint plötzlich und bleibt dann deutlicher werdend bestehen.
8. Die Flecken verschwimmen seltener ineinander.	8. Die Flecken verschwimmen öfter zu 3 oder 4 ineinander und können Kreise bilden.
9. Bei Druck mit dem Glasspatel verschwinden die Roseolen. Petechien sind selten.	9. Der Ausschlag verschwindet nicht auf Druck, da er rasch petechial wird.

10. Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis und Bronchopneumonie sind häufig, Gaumenrötung und Konjunktivitis ungewöhnlich. Zunge breit auseinandergeflossen, charakteristisch rissig und belegt.	10. Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis und Bronchopneumonie sind häufig. Gaumenrötung und Konjunktivitis in der Regel nachweisbar. Zunge nicht so breit, weniger rissig und weniger belegt, sich an den Rändern und an der Spitze bald hellrot reinigend.
11. Apathie und Prostration treten erst längere Zeit nach dem Beginn auf.	11. Apathie und Prostration treten frühzeitig auf.
12. Herpes labialis kommt eigentlich nur bei komplizierenden Pneumonien vor.	12. Herpes labialis wird in $6^0/_0$ der Fälle beobachtet.
13. Durchfälle häufig und, wenn vorhanden, charakteristisch. Oft Darmblutungen.	13. Durchfälle nur ausnahmsweise. Darmblutungen wohl äußerst selten.
14. Kopfschmerzen können bald auftreten und pflegen nach 2 Wochen zu verschwinden. Gliederschmerzen selten.	14. Kopfschmerzen ungewöhnlich stark während der ganzen Krankheitsdauer. Gliederschmerzen und namentlich Wadenschmerzen und Milzstiche frühzeitig und häufig.
15. Nachschübe und Rückfälle nicht selten. Bazillenträger häufig und wichtig.	15. Nachschübe und Rückfälle niemals. Bazillenträger nicht beobachtet.
16. Aus dem Blut sind namentlich zu Beginn Bazillen der Typhusgruppe zu erhalten.	16. Aus dem Blute werden nie Kulturen der Typhusgruppe erhalten, es sei denn, daß eine Mischinfektion vorläge.
17. Im weiteren Verlauf wird die *Gruber-Widal*sche Reaktion in $95^0/_0$ der Fälle positiv.	17. Die *Gruber-Widal*sche Reaktion bleibt negativ, es sei denn, daß vorher eine Typhusschutzimpfung vorgenommen war.
18. Von Seiten der weißen Blutzellen Leukopenie (wenn keine pneumonischen Prozesse vorliegen) und Mangel der Eosinophilen (wenn nicht aus einem anderen Grund vorher Eosinophilie bestand).	18. In der Regel leichte Leukozytose, Verhalten der Eosinophilen nicht hinreichend studiert.

Ätiologische Forschungen.

Das Suchen nach dem Erreger des Fleckfiebers hat viele Forscher beschäftigt. Mikroorganismen der verschiedensten Art sind im Blute bei Fleckfieberkranken und in den Organen von Fleckfieberleichen gefunden und mit mehr oder weniger großer Sicherheit als Erreger der Krankheit hingestellt worden: Spirochäten von *Calmette*, *Thoinot* und *Lewascheff*, Diplobazillen von *Fürth*, *M. Rabinowitsch*, *P. Th. Müller*, *Hoogenhuijze* u. a., Diplokokken von *Balfour*, *Porter*, *Dubieff* und *Brühl*, von *Predtjetschensky* aërobe, von *Plotz*, *Olitzky* und *Baehr* anaërobe Stäbchen. Alle diese Befunde hielten der Kritik nicht stand. Die Mehrzahl aller Untersucher hat bei sorgfältiger Technik in zahlreichen Fällen das Blut der Kranken und die Organe der Fleckfieberleichen steril befunden. Die bisher als Fleckfiebererreger beschriebenen Bakterien kommen — darüber besteht namentlich seit den gleich zu besprechenden Untersuchungen von *Nicolle*, *Ricketts* und *Wilder* und *v. Prowazek* kaum noch Uneinigkeit bei den Mikrobiologen, die sich mit ätiologischen Forschungen bei Fleckfieber beschäftigt haben, — als Erreger der Krankheit nicht in Frage. Wenn eines dieser Bakterien der Erreger des Fleckfiebers wäre, müßte es mikroskopisch in Schnitten bzw. Ausstrichpräparaten oder durch Züchtung konstant und in großen Mengen nachweisbar sein. Das ist aber nicht der Fall, ja die Bakterien werden bei Läusen, die fleckfieberinfektiös sind, fast regelmäßig nicht gefunden, höchstens

zufällig oder ganz selten. Dieser Satz gilt auch für den von *Weil* und *Felix* aus Fleckfiebermaterial (Harn oder Blut) gezüchteten Proteusbazillus (Taf. **108**, *Fig. 3*).

Die Proteusbazillen weisen nach den Untersuchungen von *H. Braun*, *Jötten*, *Schäffer*, *Bach* u. a. Unterarten auf, die sich kulturell verschieden verhalten. Manche Arten bilden Indol und vergären Mannit und Maltose, andre haben diese Fähigkeit nicht (Proteus anindologenes v. toghem). Die bei Fleckfieber gefundenen sogenannten X-Stämme gehören zu der ersteren Gruppe. Das serologische Verhalten der verschiedenen Unterarten geht dem kulturellen nicht parallel. Es gibt auch unter den nicht indolbildenden Arten Stämme, die den X-Bazillen serologisch nahe stehen, und andrerseits unter den indolbildenden solche, die sich serologisch leicht von den X-Bazillen trennen lassen *(Braun)*.

Weil-Felixsche Reaktion.

Charakteristisch für die X-Bazillen ist, daß sie durch das Serum von Fleckfieberkranken konstant agglutiniert werden. Die Ergebnisse der bei vielen tausend Fleckfieberkranken angestellten serologischen Untersuchungen und der entsprechenden Kontrollversuche an Gesunden und an anderen Krankheiten leidenden Menschen sind so eindeutig, daß der Agglutination mit bestimmten Stämmen des *Weil-Felix*schen Bazillus diagnostische Bedeutung für Fleckfieber zukommt. Das Serum Fleckfieberkranker agglutiniert namentlich den von *Weil* und *Felix* gefundenen Proteusstamm X 19 so spezifisch, daß die Frage geprüft werden mußte, ob dieser Bazillus nicht der Erreger des Fleckfiebers sei. Nachdem *Kolle* und *Schlossberger* im Serum von Fleckfieberkranken spezifisch komplementbindende und bakteriolytische Stoffe nachgewiesen hatten, wurde von einigen Forschern unter Berücksichtigung der Agglutinationsverhältnisse, der Komplementbindung und der Tatsache, daß der Stamm X 19 von *Weil* aus dem Harn eines Fleckfieberkranken isoliert war, die Behauptung tatsächlich aufgestellt, man habe in diesem Proteusstamm den Fleckfiebererreger vor sich. Aber es sind g e w i c h t i g e T a t s a c h e n u n d G r ü n d e d a f ü r v o r h a n d e n, d e m *W e i l*s c h e n B a z i l l u s k e i n e r l e i ä t i o l o g i s c h e B e d e u t u n g f ü r d a s F l e c k f i e b e r z u z u e r k e n n e n. Die wichtigsten seien angeführt. Bei Meerschweinchen läßt sich mit Blut Fleckfieberkranker eine spezifische, von Tier zu Tier übertragbare Krankheit erzeugen, die durch das Fleckfiebervirus hervorgerufen wird. („Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen.") Bei den Tieren finden sich die gleichen Veränderungen an den Gefäßen des Gehirns und anderer Organe wie bei dem menschlichen Fleckfieber. Durch Injektion selbst großer Mengen von X 19-Kultur ist wohl eine akute Proteusinfektion, aber nicht dieses Fleckfieber der Meerschweinchen zu erzeugen *(Kolle, Ritz, Schlossberger)*. Tiere, die gegen die tödliche Dosis der Kultur immunisiert sind, werden gegen das Fleckfiebervirus nicht immun *(da Rocha-Lima, Schlossberger)*. Umgekehrt gehen Meerschweinchen, die eine Fleckfieberinfektion überstanden haben, nach Einverleibung der tödlichen Menge X 19-Kultur ebenso rasch wie die unvorbehandelten Kontrolltiere zugrunde, während sie sich gegenüber einer wiederholten Einspritzung von Fleckfiebervirus (Blut, Nebenniere) refraktär verhalten. Tiere, die mit Fleckfiebervirus vorbehandelt sind, weisen keine *Weil-Felix*sche Reaktion auf *(Dietrich, Kolle* und *Schlossberger)*. Wichtig ist auch, daß noch niemals eine Laboratoriumsinfektion mit dem Stamm X 19 erfolgt ist, trotzdem

in vielen Laboratorien jahrelang mit der Kultur ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gearbeitet worden ist. Auch absichtliche Infektionsversuche mit diesem Bazillus haben nicht zur Fleckfiebererkrankung geführt. Da die Übertragung des Fleckfiebers durch Läuse über jeden Zweifel erhaben ist, müßte der Bazillus X 19 regelmäßig auch in Läusen, die Fleckfieberblut gesogen haben, gefunden werden. Das ist aber nicht der Fall. Auch im Blute von Fleckfieberkranken ist der Bazillus X 19 bei vielen Tausenden von Untersuchungen nur selten durch Kultur nachgewiesen worden. Diese Tatsache spricht auch gegen die Bedeutung der Bazillen als Mischinfektionserreger etwa nach Analogie der Rolle, welche die sogenannten Schweinepestbazillen bei der durch ein filtrierbares Virus hervorgerufenen Schweinepest spielen. Der Bazillus X 19 wurde allerdings von *Zeiss* aus dem Blute von 278 Fleckfieberkranken 11mal gezüchtet. Der Wert dieses Befundes im Sinne der ätiologischen Bedeutung wird aber durch die Untersuchungen von *Dienes* abgeschwächt, der bei 7 Personen, die nicht an Fleckfieber litten, den Bazillus ebenfalls züchten konnte. Der Bazillus X 19 ist für Mäuse, die für Fleckfieber nicht empfänglich sind, in gleicher Weise pathogen, wie der gewöhnliche Proteusbazillus.

Was hier über die ätiologische Bedeutung des Bazillus X 19 gesagt ist, gilt in ähnlicher Weise auch für die von *Plotz*, *Olitzky* und *Baehr*, *Rabinowitsch*, *Wilson*, *Fürth* und *Predtjetschensky* beschriebenen Bazillen.

Obwohl der Bazillus X 19 also als Erreger des Fleckfiebers nicht in Frage kommt, hat er wegen seines eigenartigen, auf Fleckfieberserum eingestellten Rezeptorenapparates große Bedeutung für die Fleckfieberdiagnostik. Diese ist durch die *Weil-Felix*sche Reaktion auf eine sichere Grundlage gestellt. Die auf X 19 eingepaßten Agglutinine und komplementbindenden Stoffe des Fleckfieberserums sind schon frühzeitig, oft bereits am 2. oder 3. Fiebertage im Blut nachweisbar und erreichen in der 2. Krankheitswoche ihre größte Konzentration. Mit dem Aufhören des Fiebers nehmen sie ab, sind aber oft noch monatelang im Blute auffindbar. Sie können daher auch zur retrospektiven Diagnose einer überstandenen Fleckfiebererkrankung benutzt werden, was von großer Bedeutung für die Epidemiologie ist. Die anderen, aus Fleckfieberfällen gezüchteten Bakterien treten, obwohl sie auch zum Teil nur von Fleckfieberserum in starken Verdünnungen agglutiniert werden, weit hinter dem Bazillus X 19 in Bezug auf die Konstanz der Agglutination und deren Intensität zurück und haben daher für die Fleckfieberdiagnostik praktisch keine Bedeutung.

Für die Ausführung der Agglutination ist die makroskopische Methode die geeigneste, da mit ihr am genauesten die für die sichere Diagnostik notwendige Bestimmung des Gehalts des Serums an Proteusagglutininen vorgenommen werden kann. Endtiter des Serums von 1 : 100 für Proteus X 19 kommen bei Gesunden und an anderen Krankheiten Leidenden nicht vor. Bei der Mehrzahl der Fleckfieberkranken werden höhere Werte, 1 : 500 bis 1 : 2000 und darüber gefunden. Werden also bei einem verdächtigen Serum Agglutinationswerte von mindestens 1 : 100 einem zuver-

lässigen X 19-Stamme gegenüber ermittelt, so ist die Diagnose Fleckfieber gesichert. Gleichzeitige Anstellung von Kontrollen mit Serum von gesunden Menschen und von Kranken, die sicher nicht an Fleckfieber leiden, darf niemals unterlassen werden.

Über das Wesen der *Weil-Felix*schen Reaktion sind verschiedene Theorien aufgestellt. Während einige Autoren das Phänomen als den Ausdruck einer Mischinfektion mit Fleckfiebervirus und Proteusbazillen betrachten, sehen andere darin einen Paragglutionationsvorgang. Beide Theorien haben wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Die Mischinfektion ist weder durch bakteriologische Untersuchung an Fleckfieberkranken, noch an Fleckfieberleichenorganen bewiesen. Sie müßte wegen der Konstanz des Phänomens aber regelmäßig vorhanden sein. Die Paragglutinationstheorie im Sinne von *Kuhn* ist abzulehnen, weil die X 19-Bazillen schon seit Jahren ihre Eigenschaft, durch Fleckfieberserum agglutiniert zu werden, bewahren, während Paragglutinabilität nach den Untersuchungen ihres Entdeckers *Kuhn* und vieler anderer nicht vererbbar ist, sondern nach mehreren Kulturpassagen verschwindet. Möglich ist die Annahme, daß die X 19-Bazillen zufällig auf die Stoffe des Serums von Fleckfieberkranken eingepaßte Rezeptoren besitzen *(Kolle* und *Schlossberger)* oder daß die normalen, gegen diese Bakterien gerichteten Agglutinine unter dem Einfluß des Fleckfiebervirus stark vermehrt werden *(Braun)*. Der Vorgang ähnelt am meisten der Gruppenagglutination, die unter der Einwirkung von Immunserum bei Bakterien vielfach beobachtet wird.

Otto, Öttinger und *Papamarku* haben mit Erfolg saprophytische Proteuskeime durch Züchtung in Kulturen, die Blut Fleckfieberkranker enthielten, agglutinabel für Fleckfieberserum gemacht. *Schürer* und *Wolff* haben ferner bei systematischen Züchtungsversuchen aus Blut von Fleckfieberkranken Proteusstämme mit fließenden Übergängen erzielt, nämlich 1. gewöhnliche, von Krankenserum nicht beeinflußte Stämme, 2. vorübergehend agglutinable Stämme und 3. dauernd Paragglutination zeigende Kulturen. *R. Otto* kommt deshalb zu der Ansicht, daß die X-Stämme ihre Agglutinabilität für Fleckfieberserum im Organismus des Fleckfieberkranken erworben haben, und daß einzelne dieser Stämme dauernd die Agglutinabilität behalten: Diese dauernd „Pararezeptoren" enthaltenden Stämme würden nach *Otto* dann eine neue, durch Mutation oder Anpassung im Fleckfieberkranken entstandene Proteusvarietät darstellen.

Das weitere Studium der X 19-Stämme bezüglich ihrer serologischen Beziehungen zu anderen Proteusstämmen und des Rezeptorenapparates hat praktisch und theoretisch wichtige Ergebnisse gezeitigt. *H. Sachs* stellte fest, daß die auf 80° C erhitzten Aufschwemmungen von X 19-Bazillen sich von denen anderer Proteusarten mittelst künstlich mit X 19 hergestellter Kaninchenantisera scharf differenzieren lassen, was mit lebenden Kulturen nicht möglich ist. Da die Erhitzung der Kulturen das Bindungsvermögen der X 19-Kulturen stark herabsetzt, also zu einer Vernichtung der Rezeptoren führt, kann nur die Annahme von thermostabilen Rezeptoren, die Träger der Spezifizität sind, neben thermolabilen dieses Phänomen erklären. Auch die von *Sachs* und *Schlossberger* mit den auf verschiedene Temperaturgrade erhitzten Kulturen hergestellten Immunsera sprechen für diese Theorie, die eine weitere Stütze durch das Verhalten der sog. O-Form und der H-Form des Bazillus X 19 erfährt. Die O-Form ist der Kolonietypus auf der Agaroberfläche ohne Ausläufer und Hauchbildung, während die H-Form den Typus des sich hauchartig über die ganze Oberfläche des Agars ausbreitenden Proteuswachstums darstellt (Taf. 108, *Fig. 1* u. *2*). Man kann, wie *H. Braun* zeigte, die nicht-schwärmende O-Form der Proteusbazillen aus der schwärmenden H-Form jederzeit sofort künstlich dadurch hervorrufen, daß man den Agarnährböden geringe Zusätze von Karbolsäure, Thionin, Trypaflavin zusetzt oder die Züchtung auf nährstoffarmem Agar vornimmt. Auch Zuckerzusatz zum Nährboden wirkt in derselben Weise. Der Verlust

des Schwärmvermögens und das Verschwinden bestimmter Agglutinogene ist durch die Geißellosigkeit solcher O-Formen bedingt *(Braun, Jötten)*. Durch lange Zeit fortgesetzte Züchtung auf karbolhaltigen oder nährstoffarmen Nährböden gelang es *Braun* und *Schaeffer* Stämme zu gewinnen, die eine Zeitlang auch unter normalen Bedingungen hauchlos wuchsen. Sie fassen deshalb die aus alten Kulturen von *Weil* und *Felix* gewonnenen O-Stämme als teratologische Wuchsformen, nicht als Variationen auf. Nach den Untersuchungen von *Weil* und *Felix* enthält die O-Form mehr spezifische Rezeptoren für Fleckfiebersera als die H-Form. Damit wäre ein neuer Anhaltspunkt zur Erklärung des serologisch verschiedenen Verhaltens der erhitzten und nicht erhitzten bzw. lebenden Kulturen durch Annahme zweier verschiedener Rezeptoren in den X 19-Kulturen gewonnen.

Praktisch ergibt sich aus diesen Untersuchungen die Forderung der Verwendung von auf 80° C erhitzten Kulturen für die Fleckfieberdiagnostik. Ein so hergestelltes Diagnostikum besitzt auch den Vorzug der Haltbarkeit und gleichmäßigen Zusammensetzung und ist daher von *H. Sachs* und von *Schiff* empfohlen und auch im Handel erhältlich. *Bien* und *Sonntag* haben durch Konservierung mit 50proz. Alkohol ein Dauerdiagnostikum hergestellt, das sich nach den bis jetzt vorliegenden Mitteilungen sehr gut bewährt hat.

Tierversuche.

Grundlegend für unsere Kenntnisse über die Ätiologie des Fleckfiebers sind die Forschungen von *Nicolle*, *Conseil* und *Conor* geworden. Die Tierversuche dieser Autoren waren eine Fortsetzung der kühnen Experimente von *Motzukowski*, der sich 1900 selbst mit Fleckfieberblut infizierte, und von *Yersin* und *Vassal*, die 1908 in Tonkin Eingeborene 14 bis 21 Tage nach der Blutüberimpfung an Fleckfieber erkranken sahen.

Nicolle gelang es zuerst, bei Tieren durch Verimpfung von Blut Fleckfieberkranker die Krankheit hervorzurufen. Ein von ihm mit Blut geimpfter Schimpanse erkrankte nach 24tägiger Inkubation mit siebentägigem Fieber und charakteristischem Exanthem. Mit dem Blut des Schimpansen konnte der Forscher auch bei Macacus sinicus die spezifische Infektion hervorrufen und das Virus von einem Affen dieser Art auf den anderen übertragen. Die Tiere erkrankten nach 12—14tägiger Inkubation mit typischem Fleckfieberexanthem, Fieber und Rötung der Konjunktiven, so daß kein Zweifel über die Natur der experimentell erzeugten Krankheit bestehen konnte. Ebenso ließen sich Makaken direkt mit infektiösem menschlichem Blute infizieren.

Später gelang es den französischen Forschern zu zeigen, daß sich nach intraperitonealer Injektion von Blut fleckfieberkranker Affen und Menschen bei Meerschweinchen eine nach 8 bis 15tägiger Inkubation einsetzende und mit Fieber verlaufende Erkrankung von 8—10tägiger Dauer einstellt, bei der die Tiere stark abmagern. Verschiedene Forscher (*M. Mayer*, *da Rocha-Lima*, *Otto* und *Dietrich*, *Kolle* und *Schlossberger*, *Ritz*, *Dörr* u. a.) haben diese Befunde bestätigt. Wenn verschiedentlich bezweifelt wurde, ob dieses Fieber eine spezifische Fleckfieberwirkung sei, so sind diese Zweifel unbegründet.

Für die Pathogenität des Fleckfiebervirus im Meerschweinchenorganismus haben wir, wie *Dörr* zusammenfassend ausgeführt hat, hinreichende Beweise in folgenden Tatsachen: 1. Die Erkrankung läßt sich nicht nur durch Injektion von Fleckfieberkrankenblut hervorrufen, sondern auch durch die Einspritzung von Blut oder Organzerreibungen fleckfieberinfizierter Tiere, von Emulsionen aus Läusen, die an Fleckfieberkranken gesogen

hatten, und von Kotaufschwemmungen solcher Läuse. Daß die Ursache der krankmachenden Wirkung auf die Anwesenheit lebender Fleckfiebererreger zurückzuführen ist, erhellt schon aus der Verschiedenartigkeit dieser Substrate und aus der Tatsache, daß selbst äußerst geringe Mengen, Dezimilligramme, von ihnen zur Erkrankung führen (*Landsteiner* und *Hausmann*. *da Rocha-Lima*. *Nicolle*). Werden diese Substrate abgetötet, so verursachen sie keine fieberhafte Erkrankung (*Gaviño* und *Girard*. *Anderson* und *Goldberger*). — 2. Das fiebererzeugende Virus läßt sich von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, Affen, Kaninchen und Ratten weiter übertragen, wenn Blut oder zerriebene Organe kranker Tiere überimpft werden. Neben dem Blut haben sich vor allem Nebennieren und Gehirn als reich an Virus erwiesen. *Nicolle* erzielte auf diese Weise 175 Passagen. Da nicht alle Meerschweinchen, die so infiziert werden, erkranken, sind, um Passagereihen zu erzielen, stets mehrere Tiere zu impfen (*Ritz*, *Dörr*). — 3. Die Fleckfiebererkrankung des Meerschweinchens verläuft meist nicht tödlich, hinterläßt aber, wie bereits erwähnt, ebenso wie die Erkrankung des Menschen und des Affen eine spezifische, gegen das im Blut und in den Organen der erkrankten Individuen enthaltene Fleckfiebervirus gerichtete aktive Immunität (*da Rocha-Lima*). Die verschiedenen, oben genannten Substrate sind hinsichtlich des Immunisierungseffektes gleichwertig, d. h. ein nach Injektion von Fleckfieberblut erkranktes Meerschweinchen ist gegen eine spätere Einspritzung z. B. von Läuseemulsion immun, und umgekehrt. — 4. Bei den infizierten Meerschweinchen, die unter Fieber erkrankt waren, lassen sich, wie *Löhlein*. *Otto* und *Dietrich*. *Dörr* und *Kirschner*. *Nicol* u. a. zeigten, enzephalitische Herde und Knötchen ähnlich denjenigen nachweisen, die in menschlichen Fleckfieberleichen gefunden wurden (Taf. **107**, *Fig. 3*).

Auffällig ist, daß das Serum der fleckfieberinfizierten Meerschweinchen Aufschwemmungen des Bazillus X 19 nicht agglutiniert. Man darf hieraus aber, wie *Dörr* betont, nicht den Schluß ziehen, daß die Erkrankung des Meerschweinchens keine Fleckfieberinfektion sei, sondern es ist durch diese Feststellung nur erwiesen, daß das Virus im Meerschweinchenorganismus nicht ebenso wie im menschlichen Körper und vielleicht im Organismus anderer Tiere die Bildung der flockenden Stoffe auslöst. *Weil* und *Felix* und nach ihnen *Friedberger* und *Schiff* haben mitgeteilt, daß sie in dem Serum von Kaninchen, denen Gehirnemulsion fleckfieberinfizierter Meerschweinchen ein- oder mehrmals intraperitoneal injiziert wurde, Agglutininwerte gegen die H-Form des Bazillus X 19 bis 1: 500, gegen die 0-Form bis zu 1 : 1000 nachgewiesen hätten. Wenn es sich bei weiteren Nachprüfungen dieser Angaben bestätigen sollte, daß eine solche Wirkung bei Kaninchen mehr oder weniger regelmäßig eintritt, wäre damit erwiesen, daß in der Tat das Zustandekommen der Reaktion durch die besondere Beschaffenheit der Tierart, der man das Virus parenteral einverleibt, entscheidend beeinflußt wird, und zugleich ein weiteres Beweismoment für die Fleckfiebernatur der Meerschweinchenerkrankung erbracht.

Nicolle war auf Grund seiner epidemiologischen Beobachtungen zu der Überzeugung gelangt, daß die Kleiderläuse die Ver-

breiter des Fleckfieberinfektionsstoffes sind, und stellte zum Beweise seiner Annahme an Affen weitere grundlegende Versuche an. Er ließ Kleiderläuse an fleckfieberkranken Makaken Blut saugen und setzte sie dann zwei gesunden Makaken an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen an. Die Makaken erkrankten nach 20tägiger Inkubationszeit an Fleckfieber. Diese Versuche wurden gleichzeitig durch *Anderson* und *Goldberger*, *Gaviño* und *Girard* sowie von *Ricketts* und *Wilder* mit dem in Mexiko vorkommenden Fleckfieber — dort „Tabardillo“ genannt — ausgeführt und voll bestätigt. Das Virus ist in der Laus frühestens am 4. oder 5. Tage nach der ersten Aufnahme von Fleckfieberblut nachweisbar *(Nicolle, da Rocha-Lima)*.

Sehr bemerkenswerte Feststellungen sind von *Nicolle* und *v. Prowazek* bei Fleckfieberkranken an den Leukozyten gemacht. Ersterer wies nach, daß die gewaschenen, von Leukozyten befreiten roten Blutkörperchen und das von weißen Blutkörperchen durch Zentrifugieren befreite Serum infizierter Affen nicht infektiös sind. Die beim Gerinnen des Blutes sich an der Oberfläche der Blutschicht ansammelnden Leukozyten sind hoch infektiös; sie rufen selbst bei Injektion ganz geringer Mengen bei Affen stets eine schwere Infektion hervor.

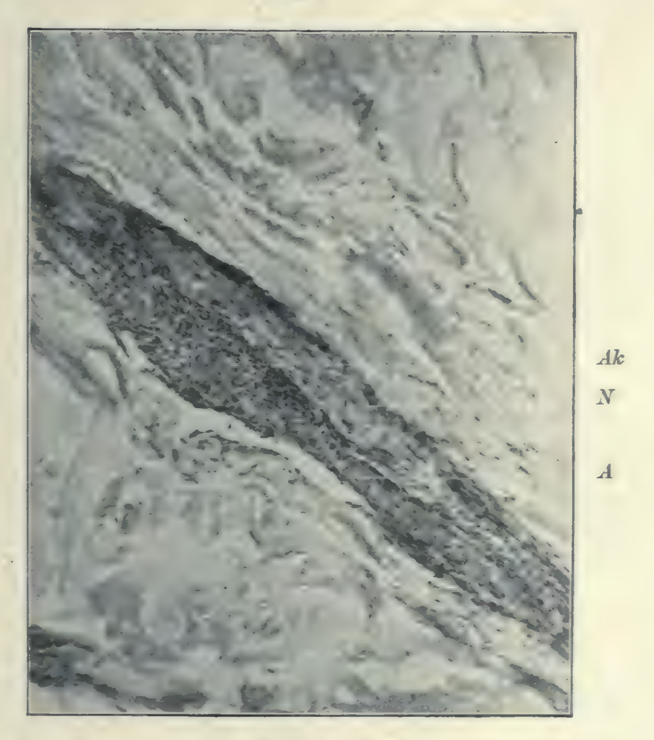
Nicolle fand in den polynukleären neutrophilen Leukozyten infizierter Affen Nekrose der Kerne und eosinophile Körnung des Protoplasmas. Eine gewisse Ergänzung dieser Angaben bieten die Befunde von *v. Prowazek* und *Hegler*. Diese Forscher sahen in neutrophilen Leukozyten fleckfieberkranker Menschen und Affen nach *Giemsa* sich karminrot färbende Gebilde, die sie als spezifisch für Fleckfieber ansahen und als Erreger erklärten. *Markl*, *Gaviño* und *Girard* fanden ähnliche Körperchen. Wie weit diese Gebilde mit den Rickettsien zusammenhängen, ist einstweilen schwer zu entscheiden. Zweifellos sind sie den letzteren sehr ähnlich, sodaß eine Identität nicht ausgeschlossen erscheint *(da Rocha-Lima)*.

Die von *Nicolle* und *Conseil*, *Goldberger* und *Anderson*, *Wilder*, *da Rocha-Lima*, *Olitzky* u. a. durch Übertragung von menschlichem Fleckfieberblut auf Affen und Meerschweinchen und durch Infektion dieser Tiere mit infizierten Läusen in den verschiedensten Gegenden angestellten Versuche haben mit Sicherheit ergeben, daß das Fleckfiebervirus ein gleichartiges und einheitliches ist. Das wird namentlich bewiesen durch die wechselseitigen Immunitätsprüfungen der Tiere, bei denen Fleckfieber durch Blutübertragung oder durch Läusestich erzeugt war. So konnte *Nicolle* durch Versuche an Affen die Identität des nordafrikanischen Fleckfiebers mit dem osteuropäischen, *Goldberger* und *Anderson* die des amerikanischen mit der sogenannten *Brill*schen Krankheit nachweisen, die mit Fleckfieber identisch ist und aus europäischen Fleckfieberherden stammt.

Die Inkubationszeit und der Verlauf der Krankheit bei Affen und Meerschweinchen sind bei den an verschiedenen Orten vorgenommenen Versuchen so ähnlich und auch nach Übertragung durch infizierte Läuse wie nach Injektion virulenten Blutes so gleichartig, daß die Identifizierung des Fleckfiebers der Menschen und der Fleckfieberinfektion der Tiere durchaus berechtigt ist.

Bei Kaninchen und Ratten kommt es, wie *Nicolle* und seine Mitarbeiter und ferner *Dörr* und *Pick*, *Otto* und *Winkler* u. a. feststellten, nach der Einspritzung von Fleckfiebervirus zu „infections inapparentes“. Die Tiere zeigen keine charakteristischen Krankheits-

Fig. 1.



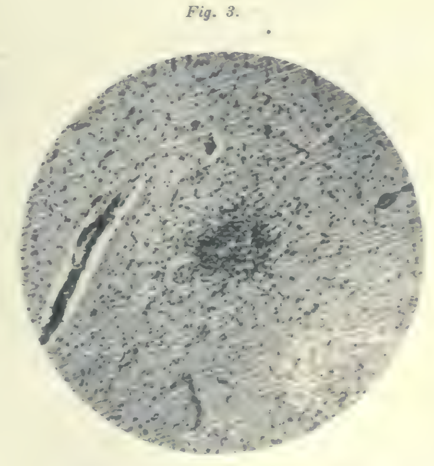
Schnitt durch tiefere Schicht der Kutis eines Fleckfieberkranken. Hautnerv *N* mit kleiner Hautarterie. Bei *A* normaler Gefäßumfang. Bei *Ak* kolbige Auftreibung des Gefäßes durch Zellinfiltration. Starke Vergrößerung. (Nach *Ceelen.*)

Fig. 2.

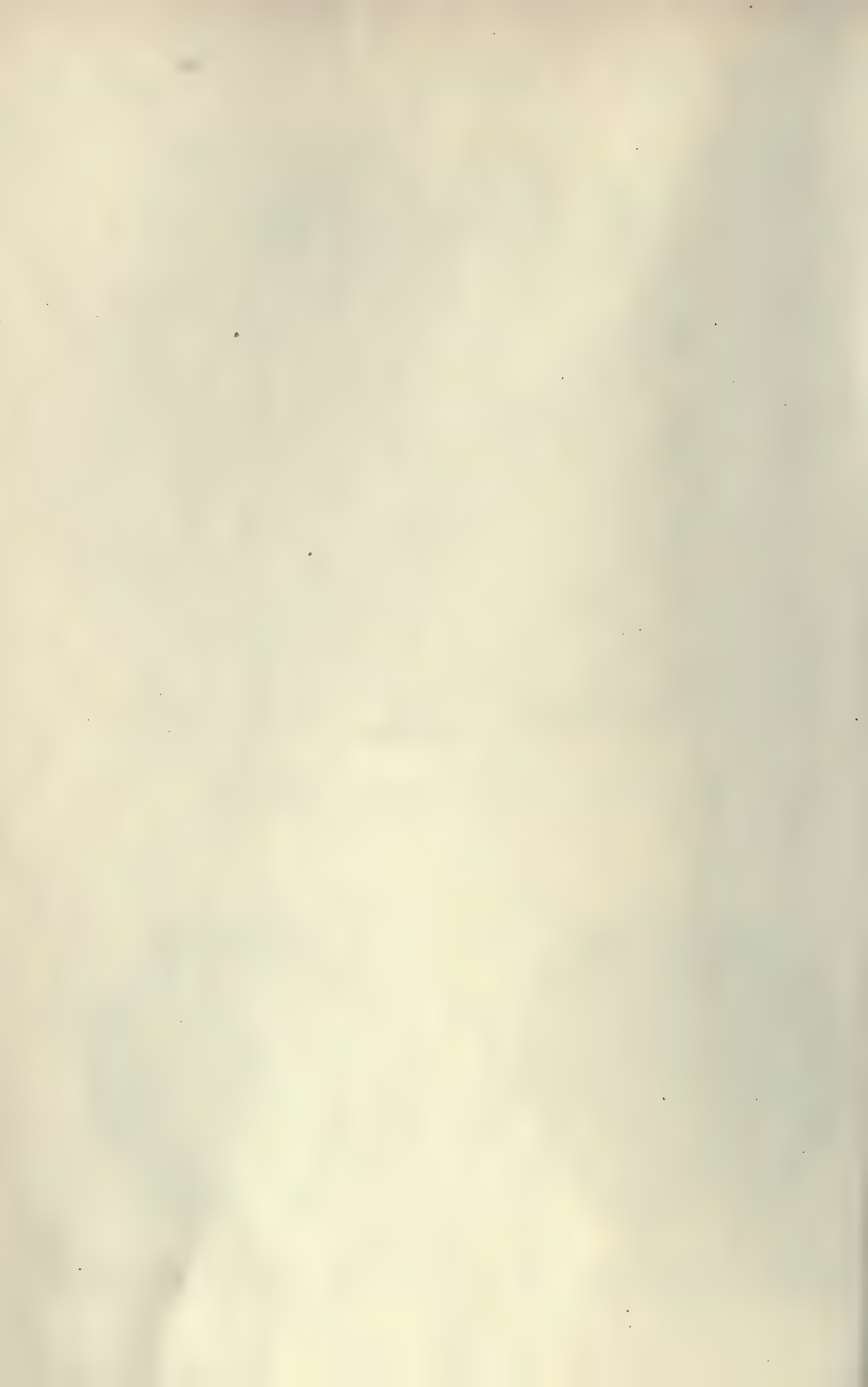


Gehirnschnitt.
G = Gefäß von normaler Weite. *Gk* = kolbige Auftreibung des Gefäßes durch Zellanhäufung. Mittelstarke Vergrößerung. (Nach *Ceelen.*)

Fig. 3.



Knötchen im Meerschweinchengehirn bei Fleckfieberinfektion.



erscheinungen, durch die Verimpfung ihres Blutes oder ihres Gehirnes läßt sich aber bei Meerschweinchen die typische Erkrankung hervorrufen. Die Verimpfung von infektiösem Fleckfieberblut auf Mäuse, Schweine, Rinder, Pferde (*Gaviño* und *Girard*), Hammel, Ziegen, Hunde, Esel, Hühner (*Nicolle* und *Conseil*) verlief negativ.

Das Virus kreist, wie die Tierimpfungen lehren, während der ganzen Fieberzeit im Blute der Kranken. Auch kurz vor Beginn des Fiebers und kurze Zeit nach der Entfieberung kann das Blut noch infektiös sein.

Eine Ergänzung der Tierversuche bilden die positiven Resultate, die bei der Übertragung des Virus auf gesunde Menschen durch das Blut Fleckfieberkranker oder die an diesen infizierten Läuse gewonnen wurden. *Motzukowsky*, *Otéro* und *Yersin* erzielten durch Verimpfung von Blut, das sie fiebernden Kranken entnommen hatten, typische Erkrankungen. *Hamdi* berichtet über einen geistesgestörten türkischen Arzt, der 310 Personen je 5 *ccm* Blut fiebernder Kranken subkutan injiziert hatte: 174 (=56%) der so Infizierten erkrankten nach 7 bis 15 Tagen. Die Mortalität betrug 28%. *Sergent*, *Foley* und *Vialatte* übertrugen die Krankheit bei einer Versuchsperson durch Ansetzen von infizierten Läusen, in einem anderen Falle durch zerriebene Nissen, die von Fleckfieberkranken gesammelt waren und einer gesunden Person in eine skarifizierte Hautstelle eingerieben wurden.

Die Einimpfung von Fleckfieberblut in Oberflächenwunden führt beim Menschen nicht zur Infektion. Auch bei der subkutanen Überimpfung von Blut muß man mit etwa 50% Mißerfolgen rechnen; die Zahl der letzteren wird wohl dadurch beeinflußt, ob und in welchem Umfange bei dem Eingriffe kleine Gefäße eröffnet werden. Das Fleckfiebervirus dringt offenbar nicht aktiv in die tieferen Gewebsschichten ein, wie es z. B. in ausgesprochenem Maße bei den Spirochäten der Fall ist, und findet in den oberflächlichen Wunden nicht die Wirtszellen, in denen es allein zu parasitieren vermag (*Dörr*).

Rickettsia Prowazeki.

Beim Suchen nach dem Fleckfiebererreger wurde seit den Beobachtungen von *Ricketts* und *Wilder* die Aufmerksamkeit der Forscher besonders auf die in Läusen gefundenen Gebilde gelenkt. *Ricketts* und *Wilder* fanden im Blute von Fleckfieberkranken ziemlich regelmäßig polgefärbte Gebilde, die in Kontrollpräparaten von Gesunden vermißt wurden. *Gaviño* und *Girard*, *Sergent*, *Foley* und *Vialatte* haben offenbar dieselben Gebilde vor sich gehabt. *v. Prowazek* und *da Rocha-Lima* studierten dann systematisch den Darminhalt der Fleckfieberläuse in gefärbten und ungefärbten Präparaten. Die Körperchen, die in solchen Läusen enthalten und zu Ehren der Ersten, die sie gesehen bzw. gedeutet haben, **Rickettsia Prowazeki** genannt sind (Taf. **108**. *Fig. 4*), beschreibt *da Rocha-Lima* folgendermaßen:

„Die Grundform der Körperchen ist elliptisch; sehr kurz, fast kugelig im Moment des Entstehens, strecken sie sich dann etwas in die Länge bis zur Teilung in wiederum zwei kurze Elemente. Nach der Teilung und im Verlaufe der zur Teilung führenden Abschnürung der Körperchen ist die sich schwach färbende äußere Hülle am deutlichsten sichtbar. Auch nach der Teilung bleiben die jungen Elemente durch sie noch eine Weile aneinander gebunden. Dadurch entsteht die

für diese Körperchen charakteristische Gestalt in Giemsapräparaten: die Biskuit- oder Hantelform. Bei der Betrachtung dieser Formen im Dunkelfeld erkennt man in der Regel nur die zwei nebeneinander liegenden kurzelliptischen Körperchen. Dieselben Elemente erscheinen dagegen in Cyanochinpräparaten als verhältnismäßig lange Stäbchen. Eine diesem letzten Bild entsprechende Färbung erhält man meistens mit der Geißelfärbungsmethode nach *Löffler*, bei welcher die Körperchen bedeutend größer, als plumpe Stäbchen von verschiedener Länge erscheinen. Es kommt aber auch vor, daß nach dieser Methode die kleinen olivenförmigen Körperchen scharf gefärbt werden, während die äußere Substanz nur als heller, sie umgebender Hof erscheint.

In Giemsapräparaten findet man auch Entwicklungsformen des Körperchens, die an Bazillen mit Polfärbung erinnern. Es handelt sich offenbar um bereits geteilte kleine Elemente, deren schwach gefärbte Hülle sich noch nicht abgeschnürt hat.

Eine zwar nicht absolut regelmäßige, aber doch fast konstante und bis zu einem gewissen Grade charakteristische Erscheinung sind kleine oder größere Haufen von Körperchen, meistens in großer Zahl im Präparat verstreut.

Da viele von den bereits beschriebenen, allerdings sehr unwahrscheinlichen „Flecktyphuserregern" Gram-positive Bakterien sind, wurden die Körperchen sorgfältig auf ihr Verhalten bei der *Gram*-Färbung geprüft. Selbst nach unvollständiger Entfärbung des zuerst besonders lange mit Gentianaviolett gefärbten Präparates sind die vorher gut gefärbten Körperchen verschwunden bzw. in der Kontrastfärbung angedeutet, aber im Dunkelfeld mit Leichtigkeit in großen Mengen nachweisbar.

Was die Größe der Körperchen anbelangt, so habe ich noch keine genauere Messung vornehmen können, als die der bei 3000facher Vergrößerung gezeichneten Exemplare. Die kleinen messen danach etwa $0{\cdot}3\,\mu \times 0{\cdot}4\,\mu$ und die biskuitförmigen Doppelkörperchen ungefähr $0{\cdot}3\,\mu \times 0{\cdot}9\,\mu$. Ein Vergleich mit bekannten Bakterien ist aber in der Praxis eine mindestens ebenso wertvolle Angabe wie Messungsergebnisse. In konzentriertem Karbolfuchsin, Karbolgentianaviolett- und Giemsapräparaten sind die Körperchen zweifellos kleiner als der mit verdünntem Karbolfuchsin oder Tionin gefärbte Micrococcus melitensis und Bacillus prodigiosus. Auch der Vergleich dieser Ausstrichpräparate im Dunkelfeld läßt die größeren Dimensionen der Vergleichsbakterien erkennen."

Auch *R. Otto* und *Dietrich*, *Töpfer* und *Schüßler* und andere Autoren haben diese Gebilde in Läusen, die von Fleckfieberkranken gesammelt oder künstlich an solchen infiziert waren, regelmäßig nachgewiesen. Auffallend und für ihre Deutung als Krankheitserreger zweifelerweckend war vor allem aber die Tatsache, daß auch in einwandfreien Kontrolläusen mitunter, wenn auch selten, ähnliche Befunde erhoben wurden (s. u.). Es war nicht möglich, diese Gebilde in den Ausstrichpräparaten aus den Läuseorganen von vielleicht harmlosen Bakterien mit Sicherheit zu differenzieren, zumal alle Kulturversuche mißlangen. Ihre Mikroorganismennatur stand durch die morphologischen Eigentümlichkeiten und durch den Nachweis ihrer durch Längsteilung vor sich gehenden Vermehrung fest.

Da Rocha-Lima gelang es nun, in Schnittpräparaten ein wichtiges biologisches Merkmal der Mikroorganismen in den Fleckfieberläusen festzustellen, nämlich ihr Eindringen in die Epithelzellen des Verdauungstraktus, ihre starke Vermehrung dortselbst und die Erzeugung von tiefgreifenden charakteristischen Veränderungen der befallenen Zellen. Die Vermehrung der Rickettsien erfolgt in der Regel zunächst nur in einem begrenzten Teil des Protoplasmas dieser Zellen, nicht weit vom Kern. Die Eigentümlichkeit, sich in einem scharf abgegrenzten Teil des Protoplasmas zu entwickeln und so neben dem Kern große Zelleinschlüsse zu bilden, erinnert sehr an die Chlamydozoen. In einem weiter fortgeschrittenen Stadium ist das ganze Protoplasma befallen, es wölbt sich nach dem Darmlumen zu und platzt schließlich, wodurch die Rickettsien in das Darmlumen entleert werden. Es kommt auch vor, daß ein

Teil des befallenen Protoplasmas sich abschnürt, sich von der Zelle trennt und im Darminhalt als große, kugelförmige, mit Rickettsien beladene Masse erscheint. Während zum Nachweis der Rickettsien mit allen ihren morphologischen Merkmalen bei Schnittpräparaten sehr gute Romanowsky-Giemsa-Färbung notwendig ist, lassen sich die Veränderungen der stark befallenen Darmzellen auch bei weniger guter Färbung nachweisen (Taf. **108.** *Fig. 5*). Das Protoplasma erscheint hell und feinkörnig im Gegensatz zur dunklen Färbung und homogenen Beschaffenheit der normalen Zellen.

Ein gleicher Befund wurde bei der Untersuchung sehr zahlreicher normaler, aus einer fleckfieberfreien Gegend stammender Läuse niemals erhoben. Die zur Feststellung der Rickettsien ungenügenden morphologischen Merkmale finden nach *da Rocha-Lima* in dem Nachweis dieser biologischen Eigentümlichkeit die notwendige Ergänzung, die erst der Beurteilung der Befunde einen höheren Grad von Sicherheit gewährt. Die an Originalfleckfieberläusen festgestellten Veränderungen wurden bestätigt an Läusen, die im Laboratorium von einer einwandfreien Aszendenz aus dem Ei gezüchtet und dann Fleckfieberkranken während des Fieberstadiums angesetzt wurden. Auch hier wurden fast ausnahmslos bei allen diesen Läusen die geschilderten Befunde experimentell hervorgerufen, während Läuse, die an Gesunden oder an Rekonvaleszenten gefüttert wurden, niemals solche Veränderungen zeigten.

Die Natur dieser Körperchen ist durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht endgültig geklärt. Nach *R. Otto* sind die Rickettsien weder den Bakterien, noch den Protozoen zuzurechnen, sondern stellen etwas Besonderes dar. *v. Prowazek* hielt sie für Strongyloplasmen im Sinne von *Lipschütz. Dörr* ist der Ansicht, daß die bakterielle Natur des Parasiten mit der Zunahme unserer genaueren Kenntnisse an Wahrscheinlichkeit stetig gewinnt. Die Frage, ob die Rickettsia der Erreger des Fleckfiebers ist, ist durch das Auffinden von anderen Rickettsien bzw. rickettsiaähnlichen Gebilden in Läusen kompliziert worden. Von *Töpfer* wurden bei Läusen, die an Personen mit Wolhynischem Fieber Blut gesogen hatten, von *Ricketts* und *Wilder, da Rocha-Lima, Otto, Nicolle, Brumpt* u. a. bei Läusen, die an gesunden Personen gesogen hatten, Rickettsien gefunden. Diese lassen sich rein morphologisch nicht von einander differenzieren. Deshalb hat *da Rocha-Lima* für diese nach ihren färberischen Eigenschaften (stärkere Färbung mit Karbolfuchsin) von der Rickettsia Prowazeki abgegrenzten Rickettsien den Namen „Rickettsia pediculi" vorgeschlagen. Die Rickettsia Prowazeki läßt sich von den anderen, bei nicht mit Fleckfieber infizierten Läusen gefundenen auch dadurch unterscheiden, daß sie sich „stets als zarte, feinkörnig aussehende Ansiedelung in den Epithelzellen entwickelt, während die anderen nur ausnahmsweise in die Zellen eindringen und es dann offenbar in groben, dichten Massen tun, sodaß ein von der Fleckfieberlaus verschiedenes Bild entsteht" *(da Rocha-Lima)*. Das kann am besten in Serienschnittpräparaten von Läusen festgestellt werden.

Die Versuche an Meerschweinchen haben nun für die ätiologische Bedeutung der Rickettsien weitere sehr beachtenswerte Tatsachen

ergeben. Wenn man Meerschweinchen Darminhalt normaler Läuse subkutan, intraperitoneal oder intravenös injiziert, so vertragen sie diese Behandlung ohne jegliche Folgeerscheinungen. Spritzt man ihnen aber den Darminhalt von Läusen ein, die mit Rickettsien behaftet sind, so reagieren sie darauf mit einer fieberhaften Erkrankung, die sich serienweise auf andere Meerschweinchen übertragen läßt, genau ebenso verläuft wie die Infektion mit Blut von Fleckfieberkranken und eine Immunität der Tiere gegen eine nachträgliche Impfung mit Fleckfieberblut hervorruft. Die zahlreichen Tierversuche, die *da Rocha-Lima* gleichzeitig mit der mikroskopischen Untersuchung der Läuse anstellte, ergaben eine fast absolute Übereinstimmung zwischen Rickettsieninfektion und Infektiosität der Laus für Meerschweinchen. Während bei den unter 23° C gehaltenen Läusen und solchen, die weniger als 5 Tage zuvor zum erstenmal bei Fleckfieberkranken Blut gesogen hatten, der Rickettsienbefund negativ war und der Tierversuch ebenfalls negativ verlief, erkrankten fast ausnahmslos alle Meerschweinchen, denen mit Rickettsien infizierte Läuse eingespritzt wurden. Die Versuche ergaben ferner, daß die Rickettsia ebenso wie das Fleckfiebervirus etwa 5 Tage gebraucht, um sich in der Laus zu entwickeln, und daß der fiebernde Flecktyphuskranke stets die Fähigkeit besitzt, Läuse zu infizieren, während eine Infektion der Läuse beim Rekonvalszenten nach dem fünften fieberfreien Tag nicht mehr gelingt. Die Rickettsien entwickeln sich nur, wenn die Läuse nach dem Saugen an Fleckfieberkranken bei 32° C gehalten werden.

Die Rickettsia Prowazeki ist wie das Fleckfiebervirus nicht filtrierbar. Ihre Kultur ist vielleicht *Kuczynski* gelungen. Einfachere Züchtungsmethoden, wie sie sich *Noeller* bei der Schaflaus-Rickettsie (Rickettsia melophagi) in der Verwendung eines Traubenzuckerblutagars und *Werner* und *Benzler* angeblich auch bei der Rickettsia pediculi in der Benutzung von Aszitesagar als erfolgreich erwiesen, versagten hier. Als aber als Nährflüssigkeit ein von Menschen oder Meerschweinchen gewonnenes Hirudin- oder Zitratplasma, dem im Verhältnis von 2:7 hydrolytisch abgebautes Menschenblut („lymphadaptiertes Plasma") zugesetzt war, verwendet wurde und 9 Teile dieser Nährflüssigkeit zusammen mit 1 Teil fein verriebenen und in Ringer-Lösung emulgierten Gehirnes von fleckfieberinfizierten Meerschweinchen in festverschlossenen Zelloidinsäckchen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gebracht wurden, erwies sich der Inhalt der nach 3 bis 10 Tagen herausgenommenen Säckchen als pathogen. Meerschweinchen, die mit ihm infiziert wurden, erkrankten unter typischem Fieber, zeigten den charakteristischen Knötchenbefund im Gehirn und waren, wenn sie das Fieber überstanden hatten, gegen Passagevirus immun. Wenn dagegen das gleiche Gemisch von Nährflüssigkeit und Meerschweinchengehirn nur in Reagenzgläsern gehalten wurde, erlosch die Virulenz spätestens in 48 Stunden. Mit dem Inhalt der intraperitoneal gehaltenen Säckchen ließ sich auch direkt eine zweite Nährbodenpassage erzielen, die die gleichen Eigenschaften aufwies wie die erste. Die mikroskopische Untersuchung des pathogenen Säckcheninhaltes nach intensiver Giemsa-Färbung ergab außerordentlich zahlreiche kleinste Formelemente, die in ihrem morphologischen und färberischen Verhalten den Rickettsien der Fleckfieberläuse glichen und in negativen Kulturen fehlten. *Kuczynski* hält auf Grund dieser Befunde den Nachweis der Züchtbarkeit des Fleckfiebervirus für erbracht. Bestätigungen dieser Angaben sind abzuwarten.

Trotz aller dieser Tatsachen konnte die Rickettsia Prowazeki aber nicht sicher als Erreger des Fleckfiebers betrachtet werden, weil der Nachweis dieser Gebilde beim fleckfieberkranken Menschen bisher nicht gelang. Der Fleckfiebererreger muß aber in großen Mengen im Blute der Kranken vorhanden sein; sonst ließe

sich die leichte Übertragung des Virus auf Läuse durch Saugen eines kleinsten Bluttröpfchens nicht erklären. Von Interesse ist die von *Otto* mitgeteilte Tatsache, daß die Rickettsien beim Kaninchen nur gegen sich selbst, nicht aber gegen den Bazillus X 19 Agglutinine erzeugen.

Nun haben in neuerer Zeit *Kuczynski* und *Jaffé* und unabhängig von ihnen *Wolbach* und *Tood* Befunde mitgeteilt, die vielleicht diese Lücke ausfüllen. Sie sahen nach einer modifizierten Giemsa-Färbung in Paraffinschnitten aus Fleckfieberorganen in den Kapillarendothelien Gebilde, die nach Größe und Färbung den Läuserickettsien glichen, auch deren Hantel- und Diploformen aufweisen und von einer hofartigen Aufhellung des Protoplasmas umgeben waren. Wo, wie z. B. im Gehirn, die charakteristischen perivaskulären Zellanhäufungen feststellbar waren, lagen diese als Rickettsien gedeuteten Gebilde in einer gequollenen, nekrotischen Endothelzelle des zentralen präkapillaren Gefäßes. Ihre Verteilung scheint ungleichmäßig zu sein. Während im Gehirn meistens nur eine oder höchstens zwei Rickettsien in den befallenen Zellen gefunden wurden, sahen *Wolbach* und *Tood* in den Hauteffloreszenzen des mexikanischen Fleckfiebers (Tabardillo) die Körperchen in Haufenform in den einzelnen Zellen liegen. Es wird die nächste Aufgabe der Forschung sein, diese Angaben nachzuprüfen, die bisher ein zu spärliches Material umfassen, um sichere Schlüsse daraus zu ziehen. Sehr überzeugend sind die bis jetzt mitgeteilten Befunde nicht. Eine Anreicherung des Virus im Wandbelag der Hautgefäße, die im Bestätigungsfall aus den Befunden von *Wolbach* und *Tood* geschlossen werden könnte, würde mit dem von *Lipschütz* angenommenen Dermotropismus des Fleckfiebererregers gut übereinstimmen und auch teleologisch die Erleichterung der Virusaufnahme durch die Laus erklären *(Dörr)*.

Bevor nicht durch weitere Untersuchungen an verschiedenen Stellen geklärt ist, ob in der Tat derartige Rickettsienbefunde im Organismus des Fleckfieberkranken regelmäßig zu erheben sind, ist im Urteil über die Frage der Identität der Rickettsia Prowazeki mit dem Fleckfiebervirus noch eine gewisse Zurückhaltung geboten „Es ist einstweilen", so urteilt zutreffend *da Rocha-Lima*, „mit der Möglichkeit zu rechnen, daß ein nicht erkennbarer Mikroorganismus sich neben der Rickettsia Prowazeki in der Fleckfieberlaus vermehrt. Doch spricht die Nichtfiltrierbarkeit des Fleckfiebervirus gegen einen ultramikroskopischen Erreger. So müßte dieser einstweilen hypothetische Mikroorganismus aus irgend einem anderen unbekannten Grund nicht erkennbar sein. Dieser Umstand läßt aber das Vorkommen eines solchen aus unerklärlichen Gründen unsichtbaren Organismus in der Laus erheblich weniger wahrscheinlich erscheinen, als die Erregernatur der Rickettsia Prowazeki, die aus begreiflichen Gründen im Körper des Menschen schwer nachweisbar sein könnte."

Für die Annahme, daß das Fleckfiebervirus filtrierbar sei, liegen bisher keine zwingenden Beweise vor. Die anscheinend sichergestellte Tatsache, daß Läuse erst am 5. bis 7. Tage nach der Aufnahme von Fleckfieberblut infektiös sind, spricht dafür, daß der Erreger im Körper der Laus eine Entwicklung durchmacht.

Über die biologischen Eigenschaften des Fleckfiebervirus wissen wir bis jetzt noch wenig. Nach *Goldberger* und *Anderson* wird virulentes Blut schon durch 15 Minuten währende Erhitzung auf 55° C seiner infektiösen Eigenschaften beraubt.

Epidemiologie.

Von den **epidemiologischen Erfahrungen** ist schon kurz erwähnt, daß das Fleckfieber von jeher als Kriegsseuche gefürchtet war. Die großen Epidemien, über die wir zuverlässige Aufzeichnungen besitzen, sind in Europa fast stets während der Kriege oder im Anschluß an sie entstanden. Die Ursache für diese Erscheinung ist die Zunahme der Läuseplage. Aus der Zeit des Weltkrieges ist z. B. durch einen Bericht des amerikanischen Roten Kreuzes bekannt geworden, daß in Serbien im Jahre 1915 innerhalb 6 Monaten 150000 Fleckfiebertodesfälle vorkamen. Auf der Höhe der Epidemie wurden täglich etwa 2500 Kranke in die Hospitäler aufgenommen. Von 350 serbischen Ärzten, die die Kranken behandelten, erkrankte die Mehrzahl bei einer Mortalität von 36%. Wo eine Bevölkerung, die in Elend und Armut lebt, dauernd stark verlaust ist, nistet sich das Fleckfieber, wenn der Infektionsstoff eingeschleppt ist, endemisch ein. Das ist z. B. im europäischen Rußland der Fall, wo in den Jahren 1900 bis 1908 nach *Gaul* jährlich etwa 50000, 1908 sogar 92764 amtlich gemeldete Fleckfieberfälle vorkamen. Sie betrafen fast ausschließlich die arme Bevölkerung, die in unhygienischen und schmutzigen Wohnungen eng zusammengedrängt lebt. Dort hält und verbreitet sich auch das Ungeziefer. Nach *Zlatogoroff* betrafen die während 9 Jahren in Petersburg beobachteten Fleckfieberfälle zu 95,8% die Armen, zu 3,5% den Mittelstand und nur zu 0,8% die wohlhabende Bevölkerung.

Während im östlichen Europa (Rußland, Balkanländer, Bosnien, Herzegowina, Türkei) das Fleckfieber endemisch bis zur Jetztzeit geherrscht hat, war das westliche Europa mit Ausnahme von Irland seit Ende des vorigen Jahrhunderts bis auf sporadische, aus den genannten Ländern eingeschleppte Fälle frei. Endemisch kommt die Seuche auch in Nordafrika (Ägypten, Tunis, Algier, Marokko), Kleinasien, China und Mexiko vor. In den Tropen fehlt sie völlig.

Das Fleckfieber breitet sich mit Vorliebe im Spätwinter und Frühjahr aus, um im Sommer ganz zu verschwinden oder doch stark abzunehmen. Es ist noch nicht genügend erforscht, worauf diese zeitliche Ausbreitung der Epidemien beruht. Zum Teil hängt die Akme im Winter mit dem engeren Zusammenleben der Menschen während der kälteren Jahreszeit, mit dem Tragen von dickeren Kleidern, in denen sich das Ungeziefer besser hält, und mit dem Mangel an Hautpflege zusammen. Das Verschwinden im Sommer aber beruht auf den höheren Temperaturen, die bei Insolation direkt ein Zugrundegehen der Läuse in den Kleidern bedingen können, auf der besseren Hautpflege und dem häufigeren Baden. Die epidemiologischen Eigentümlichkeiten des Fleckfiebers sind aber noch nicht völlig aufgeklärt und bedürfen weiterer Studien.

Schon vor dem Bekanntwerden der Experimente von *Nicolle* hatten manche Forscher auf Grund bestimmter Beobachtungen an-

genommen, daß Ungeziefer als Überträger der Krankheit eine Rolle spielen könnte. Die Erfahrung, daß die Kranken in der Regel verlaust waren, und das häufige Auftreten von Fleckfieber bei den mit Ungeziefer behafteten Insassen von Gefängnissen und Segelschiffen wies auf die Bedeutung stechender Parasiten bei seiner Ausbreitung hin. Dafür sprachen auch die Erfahrungen im Krimkriege und russisch-türkischen Kriege. *R. Otto* erklärte deshalb schon im Jahre 1909 die Läusebekämpfung für eine grundsätzlich in jedem Kriege notwendige seuchenprophylaktische Maßnahme.

Exakte epidemiologische Beobachtungen, aus denen auf die Rolle der Läuse bei Fleckfieberepidemien einwandfreie Schlüsse gezogen werden konnten, sind zuerst von *Nicolle* und *Conseil* während einiger großen Epidemien in Tunis in den Jahren 1909 und 1910 gesammelt worden. Diese Forscher stellten fest, daß nur solche Fleckfieberkranke und deren Kleider infektiös waren, die mit Läusen behaftet waren. In den Hospitälern in Tunis wurde jeder Kranke vor der Aufnahme in das Krankenhaus gebadet und mit frischer Wäsche versehen. Während die mit verlausten Kranken oder Kleidungsstücken in Berührung kommenden Leute häufig an Fleckfieber erkrankten, kamen in den Krankensälen weder bei Ärzten noch beim Pflegepersonal oder bei anderen Kranken Infektionen vor. Ansteckung aber trat des öfteren bei denjenigen Ärzten ein, die in der Stadt die Kranken in ihren von Ungeziefer wimmelnden Wohnungen besuchten und untersuchen mußten. *Nicolle* prüfte auch die Frage, ob auch Wanzen oder Flöhe das Fleckfieber übertragen könnten, fand aber keine Beweise für eine solche Annahme. Diese epidemiologischen Feststellungen führten dann zu den oben beschriebenen Versuchen mit Läusen an Affen und Meerschweinchen.

Während des Krieges 1914/18 sind die hier mitgeteilten Beobachtungen nach allen Richtungen bestätigt worden. Es ist durch Versuche und epidemiologische Studien namentlich von *v. Prowazek*, *da Rocha-Lima*, *Jürgens* u. a. und durch die Erfolge der in den deutschen und österreichischen Armeen durchgeführten Entlausungsmaßnahmen der sichere Beweis erbracht, daß auch bei dem Fleckfieber des Krieges die Kleiderlaus der einzige Überträger der Seuche ist. Die Kopflaus kommt nach den Untersuchungen von *Heymann* praktisch nicht in Betracht. Das Fleckfieber wird weder durch Tröpfcheninfektion noch durch Hautschuppen und Sekrete verbreitet. Wo Läuse fehlen, kann es nicht Fuß fassen oder sich ausbreiten, es ist bei Abwesenheit von Läusen keine ansteckende Krankheit.

In Fleckfieberlazaretten, in denen infolge der systematisch durchgeführten Entlausungsverfahren keine Läuse vorhanden sind, kommen Infektionen unter Ärzten und Pflegepersonal nicht vor. Man kann, wie das *Jürgens* getan hat, zuverlässig entlauste gesunde Menschen wochenlang mit läusefreien Fleckfieberpatienten in denselben Räumen, ja in denselben Betten halten, ohne daß eine Infektion erfolgt. Aber beim Unterbleiben der Entlausung geht die Ausbreitung des Fleckfiebers in eng belegten Quartieren sehr schnell vor sich, so daß oft kein einziger der Insassen verschont bleibt. Es erkranken

auch unter den besten hygienischen Verhältnissen, z. B. in modernen Krankenhäusern, Ärzte und Pfleger, sobald sie mit läusebehafteten Fleckfieberkranken zu tun haben. Auch durch das Betreten stark verlauster Räume, in denen Fleckfieberkranke sind, kann man, ohne die Kranken zu berühren, infiziert werden. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, wie leicht infizierte Läuse vom Lagerstroh, vom Fußboden usw. an das Schuhwerk oder auf die Kleidung gelangen können. Wichtig erscheinen ferner die von *V. Schilling* in Mesopotamien gemachten Beobachtungen über die Verstreuung der Läuse durch stärkere Luftströmungen auf Entfernungen, die bis zu 40 *m* betragen können. Möglicherweise führt eine derartige Übertragung der Läuse mitunter zur Infektion von Menschen, die mit Kranken gar nicht direkt in Berührung gekommen waren. Auch durch Fliegen können Läuse, die sich an ihnen festkrallen, auf größere Entfernungen weggeführt werden. Das Fleckfieber ist also, wenn keine Entlausungsmaßnahmen durchgeführt werden, eine außerordentlich leicht übertragbare Krankheit und deshalb so gefürchtet.

Auf welche Weise sich das Krankheitsvirus in endemisch verseuchten Gegenden nach dem Ablauf der Epidemien im Sommer infektionstüchtig erhält, ist noch nicht geklärt. Man könnte einerseits annehmen, daß es sich, ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, im infizierten und nach Ablauf der Krankheit gesund erscheinenden Menschen hält (Virusträger), und andrerseits, daß es in der Laus fortwuchert und in ihr auf die kommenden Generationen vererbt wird. Beweisgründe für die Annahme menschlicher Virusträger sind noch nicht erbracht. *Fonyo* allerdings behauptet im Gegensatz zu den Erfahrungen anderer Autoren, namentlich zu den exakten Versuchen von *da Rocha-Lima* u. a., daß das Blut von Rekonvaleszenten noch Wochen oder Monate nach der Entfieberung für Läuse eine Ansteckungsquelle bilden könne, aber in den deutschen Kriegsgefangenenlagern ist es dort, wo große Mengen von Rekonvaleszenten vorhanden waren und durch neu hinzugekommene, aber fleckfieberfreie Gefangene später wieder Läuse in das Lager eingeschleppt wurden, niemals wieder zum Auftreten neuer Erkrankungsfälle oder gar zum Ausbruch einer neuen Epidemie gekommen.

Die Annahme, daß das Virus in der Laus fortlebt, ist nicht ganz von der Hand zu weisen, aber auch hier verfügen wir zurzeit noch nicht über einwandfreie Erfahrungen in genügender Zahl. *Sergent, Foley* und *Vialatte* zerrieben eine größere Anzahl von Nissen, die sie bei einem Fleckfieberkranken entnommen hatten, und brachten die Verreibung auf eine leicht skarifizierte Hautstelle bei einem Gesunden. Dieser erkrankte nach 5 Tagen an Fleckfieber. *Da Rocha-Lima* schließt aus seinen mit frisch gezüchteten und dann infizierten Läusen angestellten Tierversuchen, daß die Vererbung der Infektion in der Laus möglich ist, aber scheinbar nicht allzu häufig vorkommt. Jedenfalls kann die erbliche Übertragung in der Laus die Persistenz des Fleckfiebervirus zwischen zwei zeitlich weit voneinander getrennten Epidemien allein wohl kaum erklären.

Am wahrscheinlichsten ist es, daß nach dem Aufhören der Krankheitshäufung der Fleckfiebererreger von Mensch zu Mensch

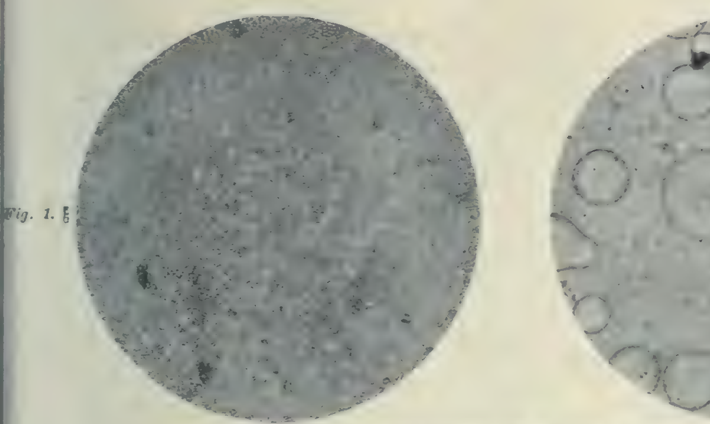


Fig. 1.



Fig. 2.

Agarkolonien des Bazillus X 19.

H-Form. O-Form.

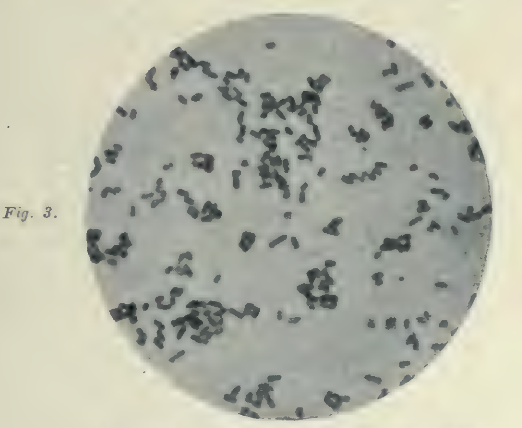


Fig. 3.

Ausstrich aus Reinkultur des Bazillus X 19.

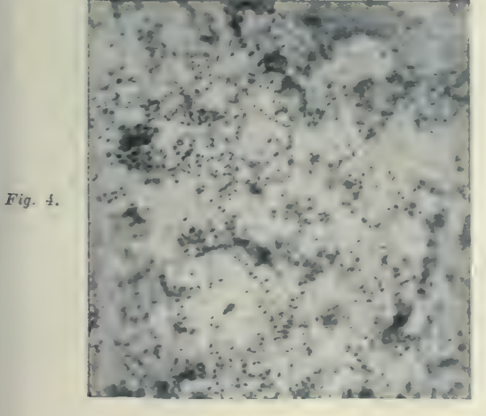


Fig. 4.

Rickettsien in dem Ausstrich einer Fleckfieberlaus. (Mikrophotogramm von *Zettnow* nach einem Präparat von *da Rocha-Lima*. Giemsafärbung.) Vergr. 1 : 1000.

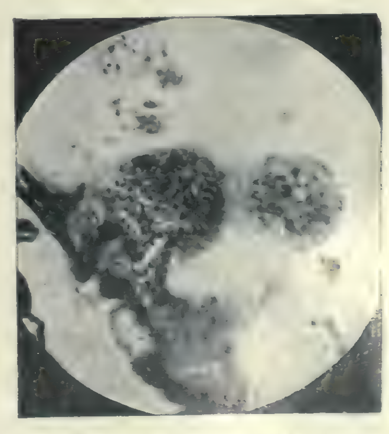


Fig. 5.

Rickettsien in dem Darmepithel einer experimentell infizierten Laus. (Mikrophotogramm von *Zettnow* nach einem Präparat von ***da Rocha-Lima***.) Vergr. 1 : 1000.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



weiterübertragen wird, daß aber die Erkrankungsfälle außerhalb der Epidemien atypisch oder leicht verlaufen und als Fleckfiebererkrankungen nicht erkannt werden. Wir müssen jedoch zugeben, daß wir hier die Wege der Natur noch nicht kennen.

Die Frage, ob außer der Kleiderlaus vielleicht auch anderes Ungeziefer die Krankheit übertragen könne, ist ebenfalls Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Einige Autoren nehmen an, daß auch die Kopflaus unter Umständen die Rolle der Überträgerin des Virus spielen könne. Die Ergebnisse der Tierversuche von *Anderson* und *Goldberger*, die als Zeugnis hierfür angeführt werden, sind nicht beweiskräftig. Nach den Untersuchungen von *Heymann*, die auch durch die epidemiologischen Erfahrungen bestätigt werden, kommt die Kopflaus praktisch nicht in Betracht. Flöhe sind als Vermittler der Fleckfieberinfektion anscheinend bedeutungslos. Von den verschiedensten Seiten sind Beobachtungen mitgeteilt worden, daß in Krankenhäusern oder Gefangenenlagern, die zwar läusefrei waren, in denen man aber der Flohplage nicht Herr werden konnte, niemals Übertragungen des Fleckfiebers vorgekommen seien. Was für die Flöhe gilt, gilt nach den bisherigen Erfahrungen auch für die Wanzen.

Epidemiologisch eigenartig ist die eminent schnelle Ausbreitung, die das Fleckfieber sehr oft in großen Menschenmengen nimmt, die verlaust sind und unter nicht günstigen äußeren Bedingungen leben. Sehr lehrreich waren in dieser Hinsicht die Erfahrungen des Weltkriegs in den deutschen Kriegsgefangenenlagern, wo große Massen russischer Gefangener aus den verschiedensten Teilen der Ostfront zusammenströmten und in den auf einen solchen Massenbesuch naturgemäß zunächst nicht eingerichteten Barackenlagern untergebracht werden mußten, und wo auch die Bade- und Entlausungsanstalten erst allmählich so ausgebaut und vervollkommnet werden konnten, daß sie allen Anforderungen genügten. Der Gang solcher Epidemien ist nach *Jürgens* in der Regel der, daß zunächst Meldungen über influenzaartige Erkrankungen eingehen, daneben aber dem Lazarett ungewöhnlich zahlreiche Kranke mit typhusverdächtigen Symptomen überwiesen werden. Da dieser starke Krankenzuwachs sich täglich wiederholt, sind bald alle Räume des Lazaretts überlegt, und plötzlich steht die Epidemie in ihrer überwältigenden Eigenart vor uns. Sobald die ersten Fälle als Fleckfieber diagnostiziert sind, hat man dann bei genauer Durchmusterung aller Lagerinsassen oft schon massenhafte Infektionen, und wenn der in der Erkennung des Fleckfiebers erfahrene Arzt den anfänglichen Influenza- und Unterleibstyphusfällen näher nachgeht, dann werden auch diese meist sämtlich als Fleckfiebererkrankungen erkannt. Der überraschend plötzliche Beginn der Fleckfieberepidemien ist also unter verlausten Menschenmassen besonders charakteristisch. Wenn man sich nun fragt, wie es zu einer so außerordentlich schnellen Verbreitung des Krankheitsvirus kommen kann, so wird sich aus den Krankengeschichten und Fieberkurven und aus der nachträglichen Epikrise verdächtiger Fälle in der Regel unschwer beweisen lassen, daß die ersten unerkannt gebliebenen Fleckfieberfälle schon weit zurücklagen. *Jürgens* konnte bei einer Epidemie z. B. verschiedene Todesfälle an Influenza, Meningitis und angeblichem Abdominaltyphus (durch die Sektion nicht bestätigt) eruieren und ebenso Fälle von symmetrischer Gangrän, die bis zu mehreren Monaten vor dem plötzlichen Ausbruch der Massenerkrankungen eintraten. Daß sich in so langer Zeit die Infektion unter den Läusen des Lagers in ungeheurer Weise verbreiten kann, liegt auf der Hand. Es bedarf also nicht der Annahme unerkannt gebliebener Virusträger oder der Neueinschleppung großer Mengen des Ansteckungsstoffes kurze Zeit vor dem Ausbruch der Epidemie, sondern die Verkennung der ersten, vielleicht nicht tödlich verlaufenen Fleckfieberfälle genügt vollkommen zur Erklärung des plötzlichen Seuchenausbruchs.

Wenn das Virus in eine bis dahin von der Krankheit verschonte Baracke eingeschleppt wird, kommt es zunächst natürlich zu Gruppenerkrankungen. Die Läuse haben ja nicht die Neigung, weite Wanderungen vorzunehmen, wenn ihnen menschliches Blut zur Verfügung steht. Es werden also von dem zuerst Erkrankten

aus durch die Läuse in der Regel zunächst die Schlafnachbarn infiziert, und erst später greift die Seuche, wenn nicht rechtzeitig vorgebeugt wird, auch auf die anderen Barackeninsassen über. In dieser Erfahrungstatsache liegen wichtige Fingerzeige für eine schnelle und wirksame Fleckfieberbekämpfung.

Daß die Fleckfiebererkrankungen am Ende einer Epidemie vom klinischen und epidemiologischen Standpunkt aus anders zu beurteilen wären als im Beginn der Epidemie, wie dies von manchen Autoren behauptet wird, hält *Jürgens* nicht für erwiesen. Die Epidemie erschöpft sich natürlich auch dann, wenn sich sicher wirksame Entlausungs- und Absonderungsmaßnahmen nicht mehr durchführen lassen. Mit der Zunahme der Zahl der Rekonvaleszenten, die für die Läuse ja keine Infektionsquelle mehr bilden, wird die Infektionswahrscheinlichkeit der Gesundgebliebenen allmählich geringer. Bei der allgemeinen Empfänglichkeit des Menschen für das Fleckfieber kommt es aber zu einem völligen Erlöschen einer umfangreichen und durch Entlausung und Absperrung nicht mehr zu bannenden Epidemie meist erst dann, wenn alle Insassen des Lagers durchseucht sind. Man muß allerdings auch immer die Möglichkeit im Auge behalten, daß das Ende der Epidemie von gewissen äußeren Bedingungen beeinflußt werden kann, die für die Fortentwicklung des Krankheitsvirus ungünstig sind und diese entweder verzögern oder ganz aufhören lassen. Daß z. B. beim Eintreten der heißeren Jahreszeit die Epidemien oft schnell abflauen, ist bekannt.

Bekämpfung.

Die Fleckfieberbekämpfung muß ihren Ausgang nehmen von der obligatorischen Meldepflicht eines jeden Fleckfieberfalles und jeder fleckfieberverdächtigen Erkrankung. Da die Differentialdiagnose zwischen Abdominaltyphus und Fleckfieber oft sehr schwierig ist, namentlich wenn die Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit dem Arzt zu Gesicht kommen, kann nicht genug Wert darauf gelegt werden, daß der Verdacht auf Fleckfieber überall da sehr weitgehend in Betracht gezogen wird, wo mit der Möglichkeit des Vorliegens der Seuche gerechnet werden kann, wie das z. B. im letzten Krieg in den endemischen Fleckfiebergebieten Rußlands und Polens sowie in den Kriegsgefangenenlagern der Fall war. Die frühzeitige Feststellung der ersten Krankheitsfälle ist beim Fleckfieber wohl noch wichtiger und für den schnellen Erfolg aller Bekämpfungsmaßnahmen entscheidender, als bei anderen Infektionskrankheiten. Es wurde bereits im vorigen Abschnitt besprochen, wie außerordentlich schnell sich die Seuche unter verlausten Menschenmassen auszubreiten pflegt, wenn eingeschleppte Einzelfälle durch Wochen und Monate unerkannt bleiben. Es kommt in solchen Fällen allmählich zur Infektion so zahlreicher Läuse und zu einer so weitgehenden Verschleppung des Krankheitsvirus, daß in kurzer Zeit eine Unzahl von Infektionsquellen vorhanden ist. Es ist auch bereits darauf hingewiesen, daß bei der Organisierung der Bekämpfung, wenn es sich nicht schon um eine sehr weite Zerstreuung des Krankheitsstoffes handelt, zuerst in der nächsten Umgebung der Einzelfälle eingegriffen werden muß und daß es bei sachgemäßer Durchführung der erforderlichen Maßnahmen dann oft gelingt, eine große Zahl von Personen, die mit den Kranken in einer Baracke liegen oder in einem Hause wohnen, vor der Infektion zu bewahren.

Jeder Fleckfieberkranke und Fleckfieberverdächtige ist schnellstens zu isolieren, und zwar in einem Krankenhaus. Bei der Aufnahme muß er gründlich gebadet, geschoren und entlaust werden. Zweck der Absonderung ist aber nur, zu verhüten, daß verlauste Menschen mit dem

Kranken in Berührung kommen und somit Läusen die Möglichkeit gegeben wird, das Krankheitsvirus aufzunehmen und weiter zu übertragen. Auch alle Personen, die mit den Kranken oder Krankheitsverdächtigen in näherer Berührung waren, also in Lagern z. B. alle, die mit ihm in derselben Baracke untergebracht waren, sind als ansteckungsverdächtig zu entlausen, in läusefreie Gebäude zu verlegen und dort streng abzusondern und so lange ärztlich zu beobachten, bis 23 Tage lang unter ihnen keine Fleckfieberfälle mehr aufgetreten sind. Die Wohnung, in der alle diese Leute vorher wohnten, ist inzwischen ebenfalls gründlichst zu entlausen und zu säubern.

Außer der frühzeitigen Erkennung und Absonderung der Fleckfieberkranken und -verdächtigen ist für die Niederwerfung der Seuche

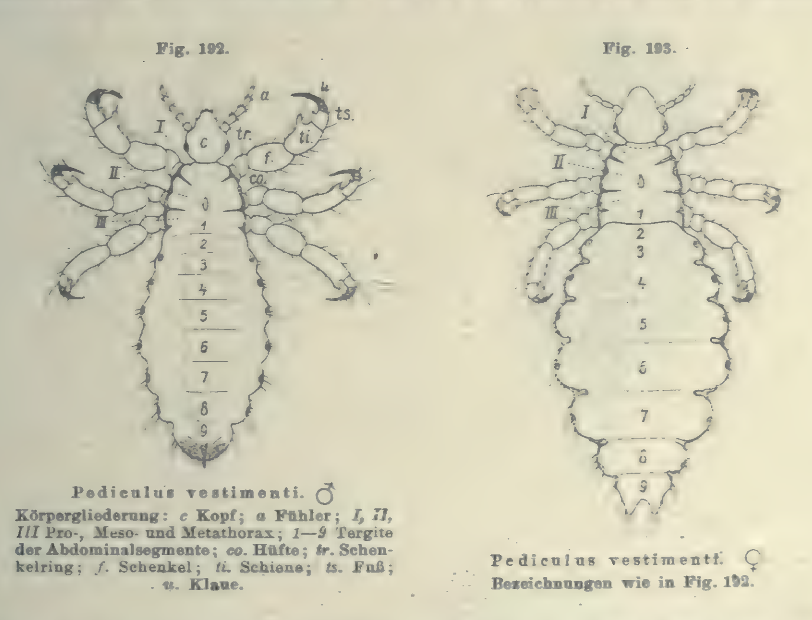


Fig. 192.

Pediculus vestimenti. ♂

Körpergliederung: *c* Kopf; *a* Fühler; *I, II, III* Pro-, Meso- und Metathorax; *1—9* Tergite der Abdominalsegmente; *co.* Hüfte; *tr.* Schenkelring; *f.* Schenkel; *ti.* Schiene; *ts.* Fuß; *u.* Klaue.

Fig. 193.

Pediculus vestimenti. ♀

Bezeichnungen wie in Fig. 192.

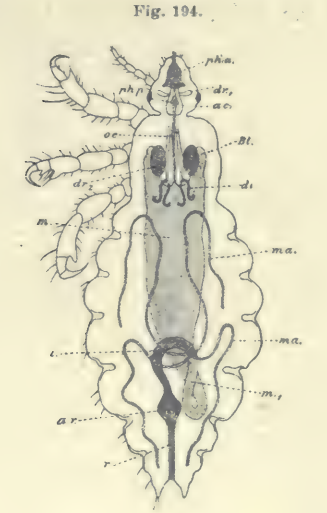
von der allergrößten Bedeutung die schnelle und wirksame Bekämpfung der Läuse. Diese Aufgabe ist bei großen, eng zusammenlebenden und sehr oft in bezug auf die Unterkunft und die sonstigen hygienischen Faktoren auf recht primitive Verhältnisse angewiesenen Menschenmassen keineswegs leicht.

Morphologie und Biologie der Kleiderlaus.

Zum näheren Verständnis der Anforderungen, die in dieser Richtung zu stellen sind, müssen zunächst die wichtigsten Tatsachen aus der Anatomie und Biologie der Kleiderläuse kurz besprochen werden, deren Kenntnis ja auch für die ätiologischen Studien (siehe S. 1259) wichtig ist. Es soll hierbei den Ausführungen gefolgt werden, die *J. Müller* in seiner Monographie über die Naturgeschichte der Kleiderlaus gegeben hat. Wer sich über weitere Einzelheiten auf diesem Gebiete näher unterrichten will, sei insbesondere auch auf die ausführlichen Arbeiten von *A. Hase* und *H. Sikora* über die Anatomie und Biologie der Kleiderläuse hingewiesen.

Die Kleiderlaus, Pediculus vestimenti, gehört ebenso wie die an dem Menschen schmarotzende Kopflaus (Pediculus capitis) und die Filzlaus (Pediculus pubis) zur Familie der Pedikulinen. Der Körper besteht aus Segmenten, die die drei Körperregionen des Kopfes, der Brust und des Hinterleibes zusammensetzen. Am Kopf befinden sich die Fühler, seitlich die Augen, die Mundöffnung und der Stechapparat. Der Thorax, aus Vorder-, Mittel- und Hintertrakt bestehend, und das Hinterteil, das bei Männchen und Weibchen verschieden gebaut ist (Fig. 192 u. 193), umschließen die inneren Organe, vor allem die Verdauungs- und Geschlechtsorgane, das Herz und den Fettkörper. Die Kleiderlaus hat drei Paare von Beinen, und zwar je ein Paar am Vorder-, Mittel- und Hintertrakt. Die Beine sind Klammerwerkzeuge und besitzen daher kräftige Muskeln und am Ende eine starke, hakenförmige, braune Kralle, den Unguikulus. Die Körperhülle der Laus besteht aus einer dicken Chitinschicht, die bei jeder Häutung abgestoßen und erneuert wird, und der darunter befindlichen

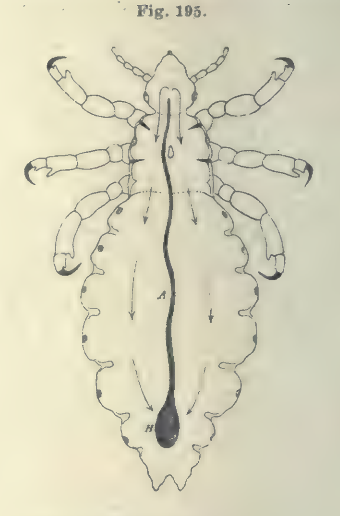
Fig. 194.



Darmkanal der Kleiderlaus (schematisch).

ph. a. = Pharynx anterior; *ph. p.* = Pharynx posterior; *oe.* = Oesophagus; *a. c.* = Stechapparat (Stachelscheide); *dr.*$_1$ = Drüsen des Stechapparates; *dr.*$_2$ = bohnenförmige Speicheldrüsen; *dr.*$_3$ = hufeisenförmige Speicheldrüsen; *m.* = Magen; *m.*$_1$ = hinterer, schlauchförmiger Teil des Magens; *Bl.* = Blindsäcke des Magens; *ma.* = *Malpighische* Schläuche (Exkretionsorgane); *i.* = Dünndarm; *a. r.* = Rektalampulle; *r.* = Rektum.

Fig. 195.



Zirkulationsapparat der Kleiderlaus (schematisch).

H. = Herz; *A.* = Aorta. — Die Pfeile deuten die Richtung des Blutstromes in der Leibeshöhle an.

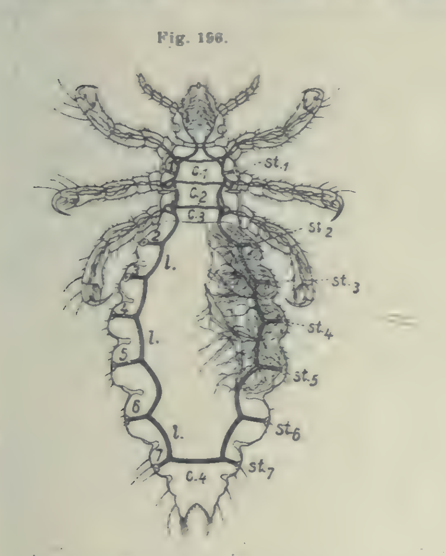
Hypodermis. Die Chitinhülle kleidet auch die Einstülpungen des Ektoderms in den nach außen gelegenen Partien aus, ebenso den vorderen und hinteren Teil des Darmtraktus und die Ausführungsgänge der Geschlechtsdrüsen. An der Chitinhülle sind innen die stark entwickelten Körpermuskeln inseriert und außen die Borsten und Härchen.

Die inneren Organe sind wie bei allen Insekten von dem Fettkörper umgeben, der besonders stark im Abdomen entwickelt ist. Der Darmtraktus zerfällt in Vorder-, Mittel- und Enddarm (Fig. 194). An der Mundöffnung beginnt am vorderen Ende des Kopfes der Vorderdarm und führt in die Mundhöhle. Diese ist mit Chitinhäkchen ausgestattet, mittelst deren die beim Saugakt rüsselförmig vorgeschobene Mundhöhle an der Haut des Menschen festgehalten wird. Von der Mundhöhle geht ferner die Stachelscheide aus, in der sich der Stechapparat befindet. Die Fortsetzung der Mundhöhle ist der mit Muskeln reichlich ausgestattete Pharynx, das Organ für das Pumpen des aufgesaugten Blutes aus der Mundhöhle in den Magen. Eine Anzahl Speicheldrüsen und andere Drüsen unbekannter Funktion entleeren ihr Sekret in den Vorderdarm. Der Mitteldarm wird vom Magen an gerechnet, dessen Wand aus dünnen Muskelschichten und Drüsen-

zellen besteht. Die im unteren Abschnitt des Mitteldarmes befindlichen sog. *Malpighi*schen Schläuche stellen Exkretionsorgane dar, da sie Harnsäure, Oxalate etc. enthalten. Der Magen ist als ein in lebhafter Peristaltik begriffenes Organ auch an der lebenden Laus mit Lupenvergrößerung leicht zu sehen, wenn er mit Blut gefüllt ist. Der sich an den Mitteldarm anschließende, durch den Pylorus abgegrenzte Enddarm besteht aus dem drüsenhaltigen Ileum und dem Mastdarm, dessen unterer Teil, das Rektum, die stark entwickelte Muskulatur des Sphincter ani besitzt. Der Mastdarm ist mit Chitin ausgekleidet.

Aus Magen und Enddarm diffundiert das verdaute Blut durch die Wandungen in die Leibeshöhle und gelangt in die die ganze Leibeshöhle ausfüllende Hämolymphe. Diese wird durch das aus dem pulsierenden Teil (dem Herzen) und dem elastischen Schlauch (Aorta) bestehende Rückengefäß in der durch die Pfeile in Fig. 195 angedeuteten Richtung vermittelst des Klappenapparates des Gefäßes an alle Organe herangespült. Die Hämolymphe enthält spärliche kleine Blutzellen.

Fig. 196.



Tracheensystem der Kleiderlaus.
$st._1$—$st._7$ = Stigmen (Luftlöcher); *1—7* Quertracheenstämme, *l.* = Längstracheenstamm; $c._1$—$c._3$ = die drei Querkommissuren des Thorax; $c._4$ = präanale Querkommissur. → Die Tracheenverzweigungen sind nur im Kopf, in den Fühlern, Beinen und auf der rechten proximalen Seite des Abdomens dargestellt.

Fig. 197.



Ei der Kleiderlaus im ersten Stadium.
(Inhalt gleichmäßig granuliert.)

Die Heranführung des den Organen notwendigen Sauerstoffes erfolgt nicht durch die Hämolymphe, sondern direkt vermittelst des alle Organe mit den feinen Endverzweigungen durchziehenden Tracheensystems (Fig. 196). Die Tracheen sind Einstülpungen der Chitinhülle, im äußeren Teile chitinisiert, mit Staubhärchen versehen und durch Muskeln abschließbar. Die Tracheen fixieren zugleich die inneren Organe.

Das Nervensystem der Läuse besteht aus den im Kopf gelegenen Gehirnganglien mit Sehnerv (N. opticus) und Fühlernerv (N. olfactorius). Von den Bauchganglien gehen Ausläufer zu den inneren Organen und Muskeln.

Die Geschlechtsorgane befinden sich im Hinterleib. Beim Weibchen besteht der Geschlechtsapparat aus den 2 Ovarien, jedes mit 5 Eiröhren, in denen 70 Eier enthalten sind. Die Eier erhalten ihre charakteristische Chitinhülle in den Eifächern der Röhren und wandern durch die Ovidukte in den Uterus und die Vagina. Beim Männchen sind doppelseitige Hoden mit Vas deferens und Ductus ejaculatorius, der im Penis mündet, vorhanden. Bei der Begattung liegt das Männchen unter dem Weibchen.

Die befruchteten Eier (Nissen), von denen täglich 4—7 gelegt werden (Fig. 197), gelangen nach der Ablage zur Entwicklung, für

deren Dauer Temperatur, Feuchtigkeit und vielleicht noch unbekannte Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung sind. Am menschlichen Körper erfolgt das Ausschlüpfen der jungen Läuse nach 5- bis 6tägiger Entwicklung, an abgelegten Kleidungsstücken, namentlich bei kühler Temperatur, aber wesentlich später (s. u.).

Die jungen Läuse machen bis zur Geschlechtsreife 4 Entwicklungstadien mit 3 Häutungen durch, wobei die Chitinhülle abgestoßen und durch eine neue ersetzt wird. Auch die Chitinpartien der Tracheen, des Darmtraktus usw. werden dabei abgestoßen. Nach der dritten Häutung erfolgt die Kopulation. Mit den Häutungsprozessen gehen auch andere Veränderungen an den Organen vor sich, deren Aufzählung hier zu weit führen würde. Die Lebensdauer der erwachsenen Laus beträgt ungefähr 6—8 Tage. Die ausgewachsenen Männchen sind 3—3½ *mm* lang und dunkler gefärbt als die Weibchen, die auch größer (3½—4½ *mm* lang) sind und grauweiß aussehen.

Die Kleiderlaus hält sich unter natürlichen Bedingungen nur am Menschen, nicht an Tieren, und zwar an den Kleidern und an behaarten Körperstellen, wo sie auch ihre Eier ablegt. Sie findet sich vor allem in den Falten und Nähten der Kleider, wo sie ruhig sitzt, bis sich der Hunger nach Blut bei ihr einstellt. Die Laus kann sich ziemlich rasch auf der Haut und auf rauhen Flächen durch Kletterbewegungen bewegen, in 1 Minute bis zu 20 *cm* weit. Gegen Hunger ist sie recht empfindlich. Man nahm früher an, daß die Laus bei Hunger schon nach 3—4 Tagen abstirbt, auf Grund der Feststellungen von *J. Müller* und *A. Hase* muß man aber diese Ansicht korrigieren. Da die einzige Nahrung, die Läuse, abgesehen von Affen-, Schweine- und Meerschweinchenblut *(v. Prowazek)*, aufnehmen, das Blut des Menschen ist, muß jedenfalls jede Laus, die innerhalb 10 Tagen nicht Blut saugen kann, zugrunde gehen. Bis zum 5. Hungertage findet seitens der Weibchen noch eine Eiablage statt. Die Eier halten sich viel länger, bei kühler Temperatur bis zu 27 Tagen entwicklungsfähig. Da auch die ausgeschlüpften Larven noch ein 7tägiges Hungern vertragen, darf man abgelegte verlauste Kleider, die sicher verschlossen werden, erst nach 39 Tagen als unbedingt läusefrei ansehen *(Hase)*.

Die Kleiderlaus läßt sich züchten und am Leben erhalten, wenn man sie nach dem Vorgange von *Nöller* an Schweinen Blut saugen läßt. Auch Affenblut ist ein gutes Nahrungsmittel. Meerschweinchenblut ist für sie in geringer Menge unschädlich, dagegen giftig, wenn es in größerer Menge von hungrigen Läusen aufgenommen wird. Die Schweinelaus ist nach *Sikora* ziemlich lange auf dem Menschen haltbar. Eine streng spezifische Anpassung der einzelnen Läusespezies an das Blut nur desjenigen Wirtes, bei dem sie unter natürlichen Verhältnissen fast ausschließlich vorkommt, scheint demnach nicht zu bestehen.

Die Widerstandsfähigkeit der Läuse gegen höhere Temperaturen und chemische Desinfizientien ist keine große. Niedere Temperaturen (nach *Zucker* bis —12° C) werden von den Läusen, die zwar erstarren, aber bei Erwärmung wieder zum Leben kommen, gut vertragen. Bei allen Versuchen mit läusetötenden Mitteln ist der Scheintod der Läuse im Auge zu behalten, den z. B. *Laznia* und *Pick* näher studiert haben. Namentlich nach Verwendung von gasförmigen Mitteln erscheinen die Läuse leblos, er-

wachen aber später zum Leben; sie waren nur betäubt. *Pick* hielt Läuse 22 Stunden unter Wasser, in dem die Tiere wie leblos mit sistierter Herztätigkeit lagen, und sah sie wieder erwachen, als er sie auf Fließpapier trocknete. Ein sicheres Kennzeichen des Todes der Laus ist die rotbraune bis schwarzrote Verfärbung des Körpers, der schrumpft und hart wird. Ein dauernder Verschluß der Respirationsorgane durch Fette (Vaselin, Öle, tierische Fette usw.) führt zum sicheren Tod. Eingefettete Läuse kriechen noch einige Zeit umher und sterben dann langsam, aber sicher *(Pick)*. Darauf beruht die läusetötende Wirkung der Salben.

Entlausungsmaßnahmen.

Wenden wir uns nun der Durchführung der Entlausungsmaßnahmen im einzelnen zu, so ist bei der

Entlausung des Menschen folgendermaßen zu verfahren: Die Entkleidung soll tunlichst auf einem weißen, mit Petroleum oder Kresolseifenlösung besprengten Laken erfolgen, damit eine Verstreuung der Läuse vermieden wird. Wenn der Verlauste völlig entkleidet ist und alle seine Sachen zur Entlausung abgegeben hat, wird er geschoren. Unter Umständen wird auch eine Enthaarung an der Schamgegend, in den Achselhöhlen und in der Sitzkerbe erforderlich sein. Gerade an diesen Körperstellen trifft man an den Haaren oft große Mengen von Nissen, die so festgekittet sind, daß sie bei dem folgenden Bad nicht entfernt werden. Wenn diese Nisse am Körper verbleiben, führen sie naturgemäß beim Ausschlüpfen der Läuse sehr bald zu einer Wiederverlausung.

Die Enthaarung kann mit der Schere oder mit dem Rasiermesser geschehen oder aber durch Anwendung einer Strontiumsulfidpaste. Ein Gemisch von 25 Teilen Strontiumsulfid, 5 Teilen Zinkoxyd und 70 Teilen Talkum wird unmittelbar vor dem Gebrauch zu einem dünnen Brei gerührt und mit einem Holzspatel in messerrückendicker Schicht auf die zu enthaarenden Stellen gestrichen. Nach 5 Minuten — nicht länger — wird die Paste durch Abschaben mit einem Holzspatel und nachfolgendes Abwaschen entfernt. Das Enthaarungspulver zersetzt sich leicht durch die Feuchtigkeit der Luft und muß daher sehr gut verschlossen aufbewahrt werden.

Nun folgt nach gründlichem Einseifen ein längeres warmes Bad und nach diesem bei Personen, die stark verlaust waren und bei denen eine Enthaarung nicht stattfand, die Einreibung der Scham- und Achselgegend mit grauer Salbe. Nach Beendigung dieser Prozedur ist frische Wäsche zu verabfolgen oder, wenn dies nicht möglich ist, die alte Leibwäsche nach gründlicher Entlausung zurückzugeben.

Die Entlausung der Kleider und sonstigen Sachen erfolgt am sichersten nach physikalischen Methoden. Man muß besonders streng darauf achten, daß keine Gegenstände, die ein verlauster Mensch bei sich hat, der Entlausung entgehen. Wenn sich die Kleiderläuse auch, wie wir sahen, vorwiegend in den Falten der Wäsche und unmittelbar am Körper aufzuhalten pflegen, so findet man doch bei stark Verlausten auch an anderen Stellen der Kleidung und auch an den von ihnen benutzten Gebrauchsgegenständen sehr oft Läuse oder deren Eier, so z. B. unter den Schnallen der Hosenträger, an den Amulettbändern usw.

Für Wäsche, Kleider und Decken ist ein absolut zuverlässiges Entlausungsmittel der strömende oder gespannte Wasserdampf. Wenn der Dampfdesinfektionsapparat, der ja im Notfall auch behelfs-

mäßig leicht herzurichten ist, richtig arbeitet und die Objekte so locker in ihm aufgehängt werden, daß der Dampf überall frei hindurchströmen kann, ist volle Gewähr geboten, daß in wenigen Minuten alle Läuse und Nisse vernichtet werden.

Empfehlenswert ist auch die Anwendung trockener Heißluft. Die Läuse gehen bei einer Temperatur von 45° C schon in 1 Stunde, bei 55° in $^3/_4$ Stunden, bei 60° in 15—20 Minuten zugrunde. Nisse werden bei einer Temperatur von 55° C in $1^1/_4$ Stunden, bei 60° in 1 Stunde, bei 80° in 15 Minuten so geschädigt, daß Läuse nicht mehr auskriechen. Das Verfahren wird angewendet in besonderen Heißluftkammern oder in gewöhnlichen Backöfen. Man soll in ihnen aber nicht allzu hohe Temperaturen auf die Sachen einwirken lassen, weil diese die Objekte, auch längere Zeit getragene Tuchstoffe, doch erheblich schädigen. Man gehe nicht über 80—85° C hinaus und lasse diese Temperaturen der Sicherheit halber 2 bis 3 Stunden einwirken. Man kann mit trockener Heißluft auch Ledersachen und Pelze entlausen, wenn sie völlig trocken sind. Getragenes Schuhwerk schließe man aber von dieser Behandlung aus, da es leicht brüchig wird. Bei Wäsche- und Kleidungsstücken hat sich ferner wiederholtes trockenes oder feuchtes Ausbügeln mit einem heißen Eisen sehr bewährt; man muß dabei besonders gründlich die Nähte und Falten behandeln, in denen die Läuseeier vorzugsweise sitzen.

An Stelle der ruhenden Heißluft kann auch bewegte heiße Luft gebraucht werden. Der für diesen Zweck konstruierte sog. Vondran-Apparat z. B., den *Baertlein* erprobt hat, preßt heiße Luft, deren Temperatur beliebig eingestellt und mühelos konstant gehalten werden kann, durch die in der dicht abgeschlossenen Kammer aufgehängten Kleider und Ausrüstungsstücke in dauernder Zirkulation hindurch, sodaß alle Teile bei richtiger Beschickung der Kammer in kurzer Zeit gleichmäßig durchwärmt werden. Man kann bei diesem Apparat, wenn man Temperaturen von 80° einwirken läßt, mit einer Einwirkungszeit von 1 Stunde auskommen.

Die zur Desinfektion empfindlicher Gegenstände in neuerer Zeit konstruierten Vakuum-Formaldehyd-Dampfdesinfektionsapparate lassen sich zu Entlausungszwecken ebenfalls mit Vorteil verwenden. Auch bei ihnen ist die hohe Temperatur, die auf die Sachen einwirkt, das wirksame Moment, denn Formaldehyddämpfe sind für Läuse und deren Eier unschädlich, und auch das Vakuum, wie es in solchen Apparaten zur Anwendung kommt, vermag nach den Versuchen von *Hase* ausgewachsene Läuse nicht einmal in 26 Stunden und Nisse sogar in 30 Stunden nicht restlos abzutöten.

Von den chemisch wirksamen Verfahren sei zunächst die Schwefelung besprochen. Man kann durch Schwefligsäuredämpfe Kleider, Decken, Ledersachen und Gebrauchsgegenstände aller Art zuverlässig entlausen. Als Regel gilt, daß eine Schwefligsäurekonzentration von 2 Volumprozent 6 Stunden lang auf die verlausten Sachen einwirken soll. Bei der Entlausung der Wohnung Fleckfieberkranker, in der das Ausbreiten der Sachen auf Bügeln für den Desinfektor mit einer nicht unerheblichen Gesundheitsgefahr verbunden und daher zu unterlassen ist, entwickle man, damit auch dickere Kleider- und Wäscheschichten von dem Gas genügend durchdrungen werden, 3 Volumprozent und lasse diese 4 Stunden einwirken.

Die Räume, in denen dieses Verfahren angewendet werden soll, müssen ebenso sorgfältig wie bei dem Formaldehyd-Desinfektionsverfahren abgedichtet werden. Die Ritzen an Fenstern und Türen sind mit Papier zu überkleben, die Öfen und Ofenrohre zu verstopfen. Sollen in Baracken oder dergl. besondere Schwefelkammern

angelegt werden, so empfiehlt es sich, dazu Räume von mindestens 100 *cbm* Rauminhalt zu wählen und sie besonders herzurichten, indem man Wände, Fußboden und Decke mit Dachpappe ausschlägt und deren Fugen mit heißem Teer dichtet. Die Fenster müssen von außen zu öffnen sein, damit eine möglichst rasche Entfernung der Schwefeldämpfe erreicht werden kann. Die Kleidungsstücke, die entlaust werden sollen, werden auf Gestellen oder Leinen aufgehängt (Taschen entleeren oder umdrehen!)

Schwefligsäuredämpfe lassen sich am einfachsten gewinnen:

1. durch Verbrennen von Stangen- oder Stückenschwefel, das am sichersten zum Ziel führt bei Anwendung der von *Grassberger* empfohlenen Schwefelpfannen. Diese bestehen aus Rinnen von 2 *mm* starkem Eisenblech, 150 *cm* lang, an beiden Enden durch schräg gegen den Boden der Rinne abfallende, angeschweißte Dreieckstücke verschlossen. Die Blechrinnen sind auf 2 Paar Spreizfüßen von etwa 50 *cm* Höhe befestigt und auf ihrer Innenfläche zweckmäßig mit einem Chamottepolster versehen, das derart hergestellt wird, daß man 2 *kg* Chamotteerde unter Zugabe von 50—60 *g* Kuhhaaren oder Schweinsborsten in Wasser unter stetem Rühren allmählich zu einem zähen Teig gründlich durchknetet und dann mit einem Maurerspatel glatt aufstreicht. Die Chamottepolsterung muß vor der Verwendung der Rinnen gründlich trocknen, was durch Aufstellen in einem stark geheizten Raum beschleunigt wird. Ein besonderes Brennen der Chamottemasse ist unnötig. Sprünge, die sich in ihr nach längerem Gebrauch bilden, haben ebensowenig Bedeutung wie das Absetzen kohliger Beläge.

Man stelle die Schwefelpfanne in der Mitte der Schwefelkammer auf, jedoch so weit von den Kleidern oder Ausrüstungsgegenständen entfernt, daß diese von den Flammen nicht ergriffen werden können. Auf je 10 *cbm* Luftraum werden für 2 Volumprozent 300 *g*, für 3 Volumprozent 450 *g* Stückenschwefel benötigt. Die gleichmäßig ausgebreitete Schwefelmasse wird mit so viel Brennspiritus übergossen, daß auf 1 *kg* Schwefel 40 *ccm* Spiritus kommen. Der Spiritus wird mit einem Streichholz angezündet;

2. durch Verdampfen verdichteter schwefliger Säure, die in Bomben käuflich ist. Auf je 10 *cbm* Rauminhalt sind bei diesem Verfahren für 2 Volumprozent 600 *g*, für 3 Volumprozent 900 *g* schweflige Säure zu rechnen;

3. durch Verbrennen eines Gemisches von Schwefelkohlenstoff (90 Gewichtsprozent), Wasser (5 Gewichtsprozent) und denaturierten Spiritus (5 Gewichtsprozent), das man sich am besten selbst herstellt. Es werden hier auf je 10 *cbm* Luftraum für 2 Volumprozent 400 *g*, für 3 Volumprozent 600 *g* Gemisch benötigt.

Das Schwefelkohlenstoffgemisch, das vor dem Eingießen gut durchzuschütteln ist, wird in flachen Eisen- oder Emailgefäßen, die einen genügenden Fassungsraum haben (z. B. Kohlenkästen, Waschschüsseln) verbrannt. Für 100 *cbm* Raum ist mindestens ein Gefäß zu nehmen. Die Gefäße sind — tunlichst auf einer Unterlage von Eisenblech — so aufzustellen, daß keine Feuersgefahr entsteht.

Schwefelkohlenstoffgemische von etwa oben genannter Zusammensetzung sind mit zugehörigen Verbrennungsgefäßen unter den Namen „Salforkose" auch fertig im Handel erhältlich. Sie sind aber etwa dreimal so teuer wie die selbst hergestellten Gemische.

In neuerer Zeit hat sich als schnell und zuverlässig wirksam die Vergasung von Cyanwasserstoff (Blausäure) erwiesen. Das Verfahren ist nach den Untersuchungen *Teichmanns* in allen Räumen anwendbar, die gut abgedichtet werden können. Das durch Einwirkenlassen verdünnter Schwefelsäure auf Cyannatrium gewonnene Gas durchdringt leicht und schnell alle irgendwie porösen Stoffe und schädigt Kleiderstoffe, Ledersachen, Metalle, Farben usw. in keiner Weise. Wenn man in bewohnten Räumen, die verlaust sind, nach sorgfältiger Abdichtung aller Öffnungen, Ritzen, Fugen usw. eine Cyanwasserstoffkonzentration von 1 Volumprozent einwirken läßt, sind in 6 Stunden alle Läuse und Nisse mit Sicherheit abgetötet. Bei geringerer Konzentration muß eine längere Einwirkungsdauer

gewählt werden. Wenn man zur Entlausung größerer Kleidermengen besondere Blausäurekammern einrichtet, die ziemlich eng beschickt werden müssen, so muß die 1stündige Einwirkung von 2 Volumprozent Cyanwasserstoff verlangt werden. Auch hier müssen die Kleider und Decken so ausgebreitet oder aufgehängt werden, daß das Gas überall, ohne besondere Widerstände zu finden, eindringen kann. Das Gas läßt sich durch einfache Ventilation leicht und schnell aus den Räumen entfernen, so daß diese sehr bald wieder beziehbar sind. Das Verfahren erfordert außer einfachsten Entwicklungsgefäßen keine besonderen Apparate und ist mit verhältnismäßig geringen Kosten verbunden. Bei der außerordentlichen Giftigkeit der Blausäure müssen natürlich besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um Unglücksfälle zu verhüten. Einen Fortschritt gegenüber dem fast geruchlosen Cyanwasserstoff bedeutet die Verwendung von Cyklon (Cyankohlensäureester), das bei gleicher Wirksamkeit wie Blausäure schon in einem Mengenverhältnis von 1% der zur Ungeziefervernichtung nötigen Konzentration die Respirationsschleimhäute stark reizt und dadurch bei Mißachtung der Absperrungsvorschriften das Eintreten von Menschen in die durchgasten Räume unmöglich machen würde *(K. B. Lehmann)*.

Als weiteres chemisches Entlausungsmittel ist besonders die 5prozentige Kresolseifenlösung oder Karbollösung zu empfehlen. Sie dient vor allem zur Vernichtung der Läuse in den Wohnungen, aber auch zum Entlausen von Wäsche, die in ihr völlig untergetaucht mindestens eine Stunde verbleiben soll, und von Lederzeug, namentlich Schuhwerk. Wenn die Wäsche in Kresolseifenlösung getränkt und dann ohne Wasserspülung getrocknet wird, soll ihr Tragen auch einen besonderen Schutz gegen das Ankriechen und Ansiedeln von Läusen am Körper des Trägers bilden. Sublimatlösung ist weniger wirksam, Formaldehydlösung ganz unbrauchbar. Von den sonstigen, in großer Zahl als „unfehlbar" angepriesenen Läusevertilgungsmitteln ist allenfalls in prophylaktischer Beziehung hier und da einiger Nutzen zu erwarten, besonders von Trikresolpuder, Naphthalinpuder oder Paradichlorbenzol (Globol), die in die Wäsche und Unterkleidung gestreut oder in Säckchenform auf dem Hemd usw. getragen werden sollen. Auch Mischungen von ätherischen Ölen sind in aller möglichen Zusammensetzung empfohlen worden, ferner Perubalsam, Tabakabkochungen usw. Um die Entlausung eines Menschen zu erreichen, sind alle diese Mittel nicht zuverlässig, sie vermögen wohl auch nicht mit Sicherheit das Ankriechen und den Biß einer hungrigen Laus zu verhindern.

Die Art und Weise, wie man besondere Entlausungsanstalten einrichtet, wird je nach den Räumen, die zur Verfügung stehen, verschieden sein. Man muß aber streng auf die Trennung der „reinen" Seite von der „unreinen" Seite halten und schon bei der Anlage der Anstalt dafür sorgen, daß ebenso wie bei allen neuzeitlichen Desinfektionsanstalten der zwangsläufige Weg nicht durchbrochen werden kann. Die Leute müssen ihre Sachen zur Entlausung auf der unreinen Seite abgeben und empfangen sie erst, wenn sie geschoren, durch das Bad gegangen und mit reiner Wäsche ausgestattet sind, auf der reinen Seite zurück. Nur auf diese Weise und wenn

sie auch nach dem Verlassen der Anstalt nach Möglichkeit von dem Verkehr mit nicht sanierten Menschen und Unterkünften ferngehalten werden, kann eine baldige Wiederverlausung verhütet werden. Eine Wiederholung aller dieser Entlausungsmaßnahmen, des Bades sowohl wie der Dampf- bzw. Heißluft- oder Schwefelbehandlung der Sachen, ist unbedingt nach 8—10tägiger Zwischenzeit erforderlich, denn es kann zu leicht vorkommen, daß bei der ersten Entlausung vereinzelte Nisse der Vernichtung entgehen und sich später zu Läusen entwickeln. Diese werden dann im Sinne der diskontinuierlichen oder fraktionierten Sterilisierung, die wir bei der Herstellung unserer bakteriologischen Nährböden anwenden, durch die zweite Entlausung beseitigt. Wenn die Gefahr einer Wiederverlausung von außen her ständig groß ist, muß das Entlausungsverfahren natürlich in regelmäßigem Turnus wiederholt werden.

Im Kriege haben sich für die Entlausung der Truppen auch transportable Badezelte, wie sie z. B. *Moldovan* empfahl, und Eisenbahnzüge — je ein Wagen für Ankleide-, Auskleide- und Baderaum, letzterer in der Mitte zwischen den beiden erstgenannten gelegen — sehr bewährt. Der in der Lokomotive erzeugte Dampf diente zur Erhitzung des Wassers für das Brausebad und zum Betriebe der Heißluftkammern, die in den Wagen leicht herzustellen waren.

Große Menschenmassen lassen sich gleichzeitig nur in großen, stabilen Anlagen entlausen. An der Ostgrenze Deutschlands wurden im Winter 1914/15 nach den Angaben von *Hetsch* Sanierungsanstalten großen Umfanges überall dort eingerichtet, wo die Eisenbahnlinien die Grenze überschritten. Sie sollten bei Truppenverschiebungen und bei der Rückkehr der Truppen alle Infektionsstoffe von der Heimat wie ein Filter fernhalten und dienten auch zur Sanierung der Gefangenen, der Saisonarbeiter, der Bevölkerung der angrenzenden besetzten Gebiete usw. Die Gebäude waren nach den Regeln aller neuzeitlichen Desinfektionsanlagen streng in eine „reine" und eine „unreine Seite" getrennt. In jeder Anstalt konnten bei 24stündigem Betriebe 12000 Personen saniert werden. Die ihr zugeführten Personen wurden gebadet und geschoren, ihre Kleidung in Dampfdesinfektionsapparaten, ihre Ledersachen und Ausrüstungsstücke in Heißluft- oder Schwefelkammern behandelt. Außerdem wurden die Truppen mit neuer Leibwäsche, erforderlichenfalls auch mit neuen Uniformen versehen und beköstigt. Nach Beendigung der 8stündigen Sanierungsdauer wurden sie in neu herangeführten, läusefreien Eisenbahnzügen weitertransportiert.

Daß es bei sorgsamer Befolgung der geschilderten Entlausungsmaßnahmen auch unter ungünstigen Bedingungen in kurzer Zeit gelingt, einer selbst starken Läuseplage Herr zu werden, haben die Erfahrungen in den Truppen der verbündeten Mittelmächte und in ihren Kriegsgefangenenlagern während des letzten Krieges deutlich bewiesen. Dank der Erkenntnis der ausschlaggebenden Rolle, die die Kleiderlaus in der Epidemiologie des Fleckfiebers spielt, ist es gelungen, diese früher so unheimliche Kriegs- und Notstandsseuche durch sachgemäße Läusebekämpfung ebenso ihrer Schrecken zu berauben, wie dies bei den Pocken durch die obligatorische Pockenschutzimpfung erreicht wurde.

Einige Bemerkungen müssen noch der persönlichen Prophylaxe gewidmet werden, die besonders Infektionsbedrohte, also in erster Linie Ärzte und Pfleger von Fleckfieberkranken und Desinfektoren üben müssen. Ganz allgemein wurde schon darauf hingewiesen, daß keines der chemischen Mittel, die mit großer Reklame angepriesen werden, als zuverlässig angesehen werden kann. Nichtsdestoweniger mag die Anwendung von Paradichlorbenzol,

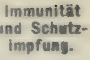
Naphthalin- oder Trikresolpuder und das Tragen von kresoldurchtränkter Wäsche als Vorbeugungsmittel empfohlen werden. Von *Flügge* und *Heymann*, *Neufeld*, *Grassberger*, *Knack* u. a. sind für Ärzte und Pfleger, die mit Fleckfieberkranken zu tun haben, besondere Schutzanzüge angegeben worden. Auf die Einzelheiten der Vorschläge soll hier nicht eingegangen werden. Es eignen sich am besten für sie völlig glatte Stoffe, wie Öltuche, Schlangenhaut usw., weil auf ihnen die Läuse sich nicht dauernd festzuhalten und fortzukriechen vermögen.

Der Anzug soll, möglichst aus einem einzigen Stück bestehend, den ganzen Körper bedecken und auf der Rückseite schließbar sein. Die Ansichten über den Wert solcher Schutzanzüge sind sehr geteilt. Ein großer Teil der Ärzte, die sie erprobt haben, hat sie für die Behandlung und Pflege der Kranken als unzuverlässig und falsche Sicherheit erweckend wieder verworfen. Bei der nötigen Vorsicht wird man auch beim Tragen einer anderen zweckmäßigen Berufskleidung (nach Art der hinten schließenden Operationsmäntel) das gleiche erreichen. Größere Bedeutung kommt der Schutzkleidung zweifellos dann zu, wenn zu Epidemiezeiten bei der Ermittlung der Seuchenherde Ärzte und Medizinalbeamte stark verlauste unhygienische Wohnungen besuchen müssen. Bei der Kleidung, die beim Verkehr mit Fleckfieberkranken und -verdächtigen angelegt wird, muß besonders an den offenen Stellen eine möglichst weitgehende Gewähr geboten sein, daß die Läuse nicht auf die Innenseite der Kleidung kriechen können. Hohe glatte Stiefel und Gummihandschuhe, für Wärter auch Fausthandschuhe aus Billrothbatist, sind empfehlenswert. Das Tragen einer Maske ist ganz überflüssig, weil mit einer Stäubchen- oder Tröpfchenübertragung des Krankheitserregers nicht zu rechnen ist.

Weitere Maßnahmen, die zu beachten sind, sind folgende. Man soll die Krankenzimmer nur bei guter Beleuchtung betreten. Man sieht auf diese Weise die Läuse besser, und letztere sind erfahrungsgemäß im Dunkeln auch viel lebhafter als bei hellem Licht. Auch Kälte und Luftzug lieben die Läuse nicht. Es ist daher ratsam, die Kranken bei offenem Fenster zu untersuchen. Das Aufdecken der Betten soll behutsam erfolgen, damit die Läuse nicht verstreut werden. Man soll unnötige Berührungen der Betten und Decken möglichst vermeiden, weil bei solcher Gelegenheit sehr leicht Läuse auf die Kleidung des Arztes oder Krankenpflegers überkriechen. Nach Beendigung des Krankenbesuches soll man die Oberfläche des bei ihm getragenen Anzugs zunächst auf Läuse absuchen lassen und ihn dann behutsam — um ein Weiterwandern etwa übersehener Läuse zu verhindern — ausziehen und sogleich in Kresolseifenlösung legen. Ein Vollbad und Wäschewechsel ist nach jedem Krankenbesuch unbedingt anzuraten, denn auch die Schutzanzüge sind an sich, wie gesagt, niemals alsolut zuverlässig.

Wo es irgendwie möglich ist, sollte zur Behandlung und Pflege Fleckfieberkranker und zu Desinfektions- und Entlausungsarbeiten bei Fleckfieberepidemien nur Personal verwendet werden, das durch Überstehen der Krankheit sich eine Immunität gegen Fleckfieber erworben hat. Jedenfalls sollten aber Ärzte und Pfleger, die in schon vorgerücktem Lebensalter stehen oder sonst an ihrem Kreislaufsystem irgendwelche krankhafte Veränderungen aufzuweisen haben, von der Behandlung Fleckfieberkranker tunlichst ferngehalten werden.

Im Weltkriege 1914/18 betrugen die Fleckfiebertodesfälle im Deutschen Heere nur 0,91% der Gesamtmortalität an Krankheiten (d. h. also abgesehen von den Verwundungen). Dabei wurde der Krieg zum großen Teile im Gebiete der jahrhundertealten Fleckfieberherde des Ostens geführt. Unsere Feinde hofften, diese gefürchteten Länder würden den Deutschen ein ähnliches Massengrab bereiten, wie 1812 den Heeren Napoleons. Es ist das unvergängliche Verdienst deutschen Wissens und deutscher Ordnung, wenn diese Hoffnung zu schanden geworden ist (*Willführ*).



Durch das Überstehen des Fleckfiebers erwirbt der Mensch eine langdauernde **Immunität**, höchstwahrscheinlich auf Lebensdauer. Selbst leichte Attacken führen nach den Erfahrungen in Ländern mit endemischem Fleckfieber, in denen die Krankheit meist im Kindesalter in leichter Form durchgemacht wird, zu einer kompletten oder relativen Immunität für Lebenszeit. Auch gegen die subkutane Injektion massiver Dosen Passagevirus ist der durchseuchte Mensch refraktär (*Doerr* und *Starkenstein*). *Nicolle*, *Anderson* und *Goldberger* fanden, daß bei Affen sich nur nach einem schweren Anfalle eine längerdauernde Immunität einstellt. Wenn man Menschen, Affen und Meerschweinchen, die das natürliche oder experimentelle Fleckfieber überstanden haben, bald nach Ablauf der Krankheit Blut entzieht, kann man mit dem Serum gesunde empfängliche Tiere gegen die experimentelle Infektion schützen. Es ist dabei gleichgültig, ob die Serumapplikation vor, gleichzeitig oder kurze Zeit nach der Infektion erfolgt. Dieser Schutz wird durch viruliz̈ide Substanzen bedingt, die in wirksamen Mengen ebenso im Serum von Pferden, Eseln und Ziegen nach Vorbehandlung mit Organen fleckfieberinfizierter Meerschweinchen auftreten. Worauf die aktiv erworbene Immunität beruht, ist noch unklar. Sie allein auf das Vorhandensein dieser viruliziden Stoffe zurückzuführen, ist nicht angängig, denn das Serum der Rekonvaleszenten und Immuntiere erweist sich einige Wochen nach Ablauf der Infektion, obgleich die Serumspender selbst weiter immun sind, bei passiver Übertragung als wirkungslos.

Eine prophylaktische Immunisierung des Menschen gegen Fleckfieber ist, wie eben erwähnt, durch Injektion von Rekonvaleszentenserum bzw. Serum spezifisch immunisierter Tiere möglich. Die Wirkungsdauer dieser passiven Schutzimpfung ist aber naturgemäß eng begrenzt. Auch ist der Gehalt der verschiedenen Sera an viruliziden Stoffen so ungleichmäßig, daß man günstige Ergebnisse nur von solchen Präparaten erwarten kann, bei denen die Prüfung im Tierversuch einen genügend hohen Titer ergab (*Nicolle*, *Doerr* und *Pick*, *Russ* und *Kirschner*). Die therapeutische Anwendung des Rekonvaleszentenserums oder der an Tieren gewonnenen Immunsera hat sich bis jetzt nicht bewährt. Es ließ sich mit ihnen selbst bei frühzeitiger Anwendung weder eine Abkürzung des Krankheitsverlaufes noch eine Herabsetzung der Mortalität erzielen (*Anderson* und *Goldberger*, *Nicolle* und *Blaizot*, *Cantacuzène* u. a.).

Die aktive Schutzimpfung ist auf verschiedene Weise versucht worden. Mehrfach wurden Impfstoffe aus Kulturen von Mikroorganismen empfohlen, die als Erreger des Fleckfiebers angesehen wurden. Während des Krieges wurden z. B. mehrfach Impfstoffe aus Kulturen der früher (S. 1254) erwähnten Bazillen von *Plotz*, *Olitzky* und *Baehr* angewendet. Da diese Bazillen als Erreger der Krankheit nicht in Betracht kommen, ist es klar, daß von einer aus ihnen hergestellten Vakzine günstige Ergebnisse nicht zu erwarten sind. Es hat sich dann auch gezeigt, daß trotz mehrfacher Injektionen dieses Impfstoffes eine ganz Reihe Geimpfter an Fleckfieber erkrankte

und daß auch eine Milderung des Krankheitsverlaufes bei den trotz der Impfung Erkrankten nicht zu beobachten war.

Richtiger war zweifellos das Bestreben, als Impfstoff das Blut von fleckfieberkranken oder -immunen Menschen zu verwenden. Daß das Blut der Fleckfieberkranken des spezifischen Infektionserreger enthält, ist durch die Tierversuche und noch beweiskräftiger durch die früher (S. 1261) geschilderten Menschenversuche bewiesen.

Rechad hat das Krankenblut nach der Defibrinierung eine Stunde lang auf 60°C und später auf 58°C erhitzt und dann zur Schutzimpfung in Mengen von 10 *ccm* subkutan injiziert. Besondere Reaktionen traten nicht ein. Von 500 nach diesem Verfahren Behandelten sollen, obwohl sie in einer stark fleckfieberverseuchten Gegend lebten, nur 8 erkrankt sein, und zwar leicht. Ein Todesfall wurde unter diesen Erkrankten nicht beobachtet. Auch aus Affenversuchen, bei denen *Rechad* nach der Impfung 5 *ccm* hochvirulenten, für unvorbehandelte Kontrollaffen sicher tödlichen Krankenblutes einspritzte, geht hervor, daß sich auf diese Weise eine gewisse Immunität erzielen läßt, die zwar eine Erkrankung nicht immer verhindert, aber doch einen wesentlich leichteren Krankheitsverlauf bedingt.

Nicolle ging bei der Gewinnung seines Impfstoffs von der Annahme aus, daß das Virus im Blut an die Leukozyten gebunden ist. Er verwendete das Blutserum Fleckfieberkranker, das durch Zentrifugieren und andere Maßnahmen von allen Zellen befreit, sonst aber anscheinend nicht erhitzt oder mit Desinfektionsmitteln versetzt wurde, subkutan in Dosen von 0·5 und 1·0 *ccm*. Auch hier erfolgten keine nennenswerten Reaktionen. Über die Wirksamkeit dieses Verfahrens liegen beweiskräftige Erfahrungen nicht vor.

Neukirch stellte einen Impfstoff her, indem er das Blut fleckfieberkranker Menschen unter Bildung einer Speckhaut gerinnen ließ. Diese Speckhaut, die die Leukozyten und mit ihnen (nach den Ergebnissen der *Nicolle*schen Experimente) die Erreger enthält, zerquetschte er und setzte sie dem Blutserum zu. Zur Abtötung der Erreger wurde der Impfstoff dann in geschlossener Flasche mit einem Überschuß von Chloroform versetzt, stark geschüttelt und 48 Stunden stehen gelassen. Die Impflinge erhielten 3mal in Abständen von je 3—4 Tagen 2, 2 und 4 *ccm* subkutan. Die Injektionen sind infolge des Chloroformgehalts des Impfstoffs etwas schmerzhaft. Als Allgemeinreaktionen wurden bei einer Anzahl der Geimpften mehrtägige Temperatursteigerungen bis 37·8°. Rückenschmerzen und Gefühl von Unwohlsein beobachtet. Über die Wirksamkeit dieses Verfahrens kann ein maßgebendes Urteil ebenfalls noch nicht gefällt werden.

Hamdi hat an im ganzen 160 Menschen Schutzimpfungsversuche angestellt, nachdem er sich zuvor bei 19 zum Tode verurteilten Verbrechern von der Ungefährlichkeit der verwendeten Impfstoffe und von ihrer immunisierenden Wirkung durch spätere Injektionen virulenten Krankenblutes überzeugt hatte. Er fand, daß die 2malige Einspritzung von Blut, das den Kranken im Stadium des hohen Fiebers entnommen, defibriniert und dann zur Abtötung der Erreger erhitzt war (am ersten Tag 2 *ccm*, am sechsten Tag 3 *ccm*), keinen vollen Schutz hervorrief, wohl aber eine 3malige Injektion dieses Impfstoffs (am ersten Tag 1 *ccm*, am vierten Tag 2 *ccm*, am siebenten Tag 3 *ccm*). Gut schützte auch die 2malige Einspritzung inaktivierten Blutes, das dem Kranken kurz nach dem Fieberabfall entnommen war (erste Injektion: am ersten Tage 2 *ccm*, zweite Injektion: am sechsten Tag 3 *ccm*). *Hamdi* schlägt vor, die Inaktivierung des Blutes dadurch vorzunehmen, daß man es 24—48 Stunden im Schnee stehen läßt.

In den von den deutschen Truppen besetzten fleckfieberverseuchten Gebieten wurden während des Krieges 1914/18 bei besonders gefährdeten Personen Impfungen in größerem Umfange vorgenommen. Als Impfstoff diente Blut, das Fleckfieberkranken während des Fieberstadiums oder in den ersten 4 Tagen nach der Entfieberung entnommen, defibriniert und in sehr vorsichtiger Weise im Wasserbade bei 60° C 1/2 Stunde lang inaktiviert war. Von dem in zugeschmolzenen Ampullen aufbewahrten sterilen Impfstoff wurden am 1. und 4. Tage je 2 *ccm* und am 7. Tage 4 *ccm* subkutan injiziert. *Möllers* und *Wolff* haben über 650 derartige Schutzimpfungen berichtet. Ihr Urteil geht dahin, daß die Impfung keinen absoluten Schutz gegen die Infektion gewährt, aber scheinbar die Erkrankungszahl und be-

sonders die Sterblichkeitsziffer herabsetzt. *Otto* und *Rothacker* impften rund 750 Personen. Sie sahen keinen Einfluß der Impfung auf die Morbidität an Fleckfieber, dagegen war bei den Geimpften die Sterblichkeit an Fleckfieber erheblich geringer, **als bei den Nichtgeimpften der gleichen Seuchentrupps.**

Sehr wünschenswert wäre es, wenn sich an Stelle des Krankenblutes geeignetes Material von fleckfieberinfizierten Meerschweinchen verwenden ließe, damit man auch in Zeiten und an Orten, wo zur Blutentnahme geeignete Fleckfieberkranke nicht zur Verfügung stehen, die Möglichkeit zur Impfstoffbereitung hat. Versuche nach dieser Richtung hin wurden schon von *Nicolle* in die Wege geleitet. Eine Erprobung solcher Impfstoffe ist aber in der Praxis bisher in größerem Umfange nicht vorgenommen worden. Das Gleiche gilt von einem Impfstoff aus Fleckfieberläusen, den *la Rocha-Lima* sowie *Martini* empfohlen haben und der nach *da Rocha-Lima* im Meerschweinchenversuch eine gute Immunisierungswirkung zeigte. *Doerr* und *Schnabel* gelang es allerdings trotz mannigfacher Variation der Versuchsanordnung nicht, Meerschweinchen auf diese Art aktiv zu immunisieren. *Doerr* nimmt daher an, daß die antiinfektiöse Immunität gegen Fleckfieber nur durch den Infektionsablauf herbeigeführt werden könne. Diese Auffassung findet ihre Stütze auch in den Befunden von *Nicolle, Russ* und *Kirschner*. Nach diesen Autoren erwiesen sich nämlich Affen und Meerschweinchen, denen Gemische von Fleckfiebervirus und antiinfektiösem Serum injiziert worden waren, bei einer späteren Reinfektion mit Virus allein als nicht immun. Das Ausbleiben der Infektion ist also offenbar auch die Ursache für das Fehlen einer Immunität. Auf Grund dieser experimentell festgestellten Tatsachen würde sich demnach für die praktischen Zwecke der Schutzimpfung nur vielleicht die abortive Infektion verwenden lassen. Nach *Nicolles* Angaben soll jedoch nur die schwere Fleckfieberinfektion einen genügenden Schutz gegen Neuinfektion hinterlassen. W e i t e r e e x p e r i m e n t e l l e u n d p r a k t i s c h e V e r s u c h e w e r d e n e n t s c h e i d e n m ü s s e n, o b e i n e w i r k s a m e u n d u n g e f ä h r l i c h e F l e c k f i e b e r s c h u t z i m p f u n g d e s M e n s c h e n d e m P r i n z i p n a c h o h n e G e f a h r ü b e r h a u p t m ö g l i c h i s t.

Das Bestehen eines erheblichen Grades von n a t ü r l i c h e r I m m u n i t ä t gegen Fleckfieber bei einzelnen Menschen ist durch den schon erwähnten Versuch an Menschen äußerst wahrscheinlich gemacht. Durch das Versehen eines Arztes wurde (nach *Hamdi*) in der Türkei 310 Menschen infektiöses Blut von Fleckfieberkranken injiziert. Es erkrankten aber nur 56% der Geimpften. Die übrigen zeigten keinerlei Krankheitserscheinungen, obwohl für die Mehrzahl jedenfalls die Annahme nicht begründet war, daß sie Fleckfieber überstanden hatten. Es ist demnach anzunehmen, daß das Verschontbleiben mancher Menschen von der Infektion, der sie dauernd ausgesetzt sind, auf einer natürlichen relativen Immunität beruht. Manche Beobachtungen sprechen auch dafür, daß die verschiedenen Menschenrassen gegenüber der Fleckfieberinfektion eine verschiedene Resistenz, die besonders in den Mortalitätsziffern zum Ausdruck kommt, besitzen. Die Beobachtungen von *Jürgens* in den Gefangenenlagern zeigten andrerseits aber, daß die Empfänglichkeit des Menschen

für Fleckfieber unter ungünstigen, die Infektion befördernden Bedingungen gegenüber der natürlichen Ansteckung, wie sie durch Läuse erfolgt, doch eine sehr große ist. Wenn nicht rechtzeitig Vorbeugungsmaßregeln gegen das Umsichgreifen der Seuche getroffen waren, sah er häufig nicht einen einzigen Insassen einer Lagerabteilung (Kompagnie) von der Infektion frei bleiben. Vielleicht ist durch die Kriegsstrapazen und die Gefangenschaft die natürliche Resistenz gegen virulente Infektionserreger herabgesetzt.

Während Säuglinge anscheinend refraktär gegen Fleckfieber sind und Kinder die Krankheit fast stets so leicht überstehen, daß man bei ihnen von einer relativen Immunität gegen Fleckfieber sprechen kann (*Martini* u. a.), nimmt die Empfänglichkeit mit steigendem Alter zu. Die Mortalität ist bei Kindern dementsprechend sehr gering (oft nur 1%), erreicht aber bei Menschen in den mittleren und höheren Jahren Prozentzahlen von 40 und mehr.

Therapie. Da weder mit Serum noch mit chemischen Mitteln bisher eine spezifische Behandlung des Fleckfiebers gelungen ist, kann die Therapie nur symptomatisch sein. Sie besteht in der Verwendung von Herzexzitantien bei stärkeren Zirkulationsstörungen und von lauen Bädern, Fieberdiät usw. Erwähnenswert, namentlich mit Rücksicht auf die oben mitgeteilten Befunde an den weißen Blutkörperchen, ist die Erzeugung von sterilen, künstlich durch Injektion von Terpentinöl erzeugten Abszessen, eine Methode, mit der *Mossley* und *Nicolle* eine geringere Mortalität der Fleckfieberkranken erzielt haben wollen. Auch das Chinin, innerlich in kleinen Dosen täglich gegeben (*C. Hirsch*), hat nach dieser Auffassung als ein die Leukozyten beeinflussendes Mittel Berechtigung und eine gewisse Wirkung auf den Verlauf.

Literatur.

Hieronymus Fracastoro, Drei Bücher von den Kontagien, den kontagiösen Krankheiten und deren Behandlung (1546). Neu herausgegeben von *V. Fossel*. Klassiker der Medizin, Bd. 5, Leipzig, J. A. Barth, 1910.

Joachim Burchardus, Lipsiae 1621, zit. nach *Munk*.

Heinrich Wolfius, De febris malignae anatomia. Halberstadt 1621.

Virchow, Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie, 1848, und *Virchows* Arch., Bd. 3.

Murchison, Die typhösen Krankheiten. Braunschweig 1867.

Curschmann, Das Fleckfieber. *Nothnagels* Handb. d. spez. Pathol. und Therapie, Bd. 3, Wien 1900.

Jürgens, Das Fleckfieber. Berlin, A. Hirschwald, 1916.

Zlatogoroff, Das Fleckfieber. In *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 2, 1914.

Munk und *Ceelen*, Klinische und pathologische Studien beim Fleckfieber. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 82, 1916.

Gotschlich, Flecktyphus. Handb. d. Hygiene, herausgeg. von *Gruber*, *Rubner* und *Ficker*, Bd. 3. Leipzig, S. Hirzel, 1913.

Brauer und *Moldovan*, Erkennung und Verhütung des Fleckfiebers und Bekämpfung der Läuseplage. 2. Aufl. Würzburg, Kabitzsch, 1916.

v. Prowazek und *Hegler*, Untersuchungen über Fleckfieber. Berliner klin. Wochenschrift, 1913.

Nicolle, Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. Compt. rend. soc. biol. Paris 1904. — Le Typh. exanthématique en Tunisie 1909. Rev. d'Hyg. 1910 und 1911. — Annales de l'Institut Pasteur, T. XXIV, 1910.

Nicolle, Conor et *Conseil*, Annales de l'Institut Pasteur, T. XXV et XXVI.

Anderson and *Goldberger*, Hyg. Labor Bull., Nr. 86, Washington 1912.

E. Fraenkel, Zur Fleckfieberdiagnose. Münchener med. Wochenschr., 1915. — Über Fleckfieberroseola. Ebenda 1917. — Zur pathol. Anatomie des Fleckfiebers. Münchener med. Wochenschr., 1921.

Jochmann, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1915.

Kirstein, Veröffentl. aus dem Gebiete der preuß. Med.-Verwaltung, 1915.

Markl, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1913.
Gaviño und *Girard*, Zentralbl. f. Bakt., Referate. Bd. 53, 1912.
Ricketts and *Wilder*, Journ. of the Americ. med. Association. Bd. LIV and LV, 1910.
Motzukowski, Über Verimpfung des Flecktyphus. Russ. Arch. f. Pathologie, 1900.
Plotz, Olitzky und *Bähr*, Journ. of inf. diseases. Chicago 1915.
R. Otto, Die Bedeutung der Insekten und anderen Ungeziefers bei der Verbreitung von Kriegsseuchen. Verhandl. des internat. med. Kongresses zu Budapest 1909. — Über den gegenwärtigen Stand der mikrobiologischen Fleckfieberdiagnose. Med. Klinik, 1916. — Die Proteus X-Bazillen und die *Weil-Felix*sche Reaktion beim Fleckfieber. Deutsche med. Wochenschr., 1919.
v. Prowazek, Ätiol. Unters. über den Flecktyphus in Serbien 1913. Beitr. z. Klinik der Inf.-Krankh., Bd. 4, 1914. — Bemerkungen über die Biologie und Bekämpfung der Kleiderlaus. Münchener med. Wochenschr., 1915.
Josef Müller, Zur Naturgeschichte der Kleiderlaus. Wien u. Leipzig, A. Hölder, 1915.
Hase, Biologie der Kleiderlaus. Berlin, P. Parey, 1915. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. 72, 1915 u. Bd. 82, 1919. — Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 81, 1916. — Dermatol. Wochenschr., Bd. 62, 1916.
Sikora, Beiträge zur Anatomie, Physiologie und Biologie der Kleiderlaus. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. 1916.
Pick, Über eine einfache Methode der Anwendung von Heißluft zur Entlausung von Kleidungsstücken. Wiener klin. Wochenschr., 1915.
Zucker, Zur Bekämpfung der Kleiderläuse. Zentralbl. f. Bakt., 1915.
Wulker, Zur Frage der Läusebekämpfung. Münchener med. Wochenschr., 1915.
da Rocha-Lima, Beobachtungen bei Fleckfieberläusen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 20, 1916. — Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Berliner klin. Wochenschrift, 1916. — Münchener med. Wochenschr., 1916. — Die Ätiologie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allg. Pathologie, herausgeg. v. *Lubarsch* und *Ostertag*, 19. Jahrg., 1919. — Schutzimpfungsversuche gegen Fleckfieber. Münch. med. Wochenschr., 1918.
Zupnik, Die Züchtungsversuche von Läusen aus Nissen. Wiener klin. Wochenschr., 1915.
Nöller, Beitrag zur Fleckfieberübertragung durch Läuse. Berl. klin. Wochenschr., 1916.
v. Wasielewski, Über die Vorbeugung von Flecktyphusübertragungen auf Ärzte und Pfleger. Münch. med. Wochenschr., 1915.
Flügge, Schutzkleidung gegen Flecktyphusübertragung. Med. Klinik, 1915.
Markl, Beitrag zur serologischen Diagnose des Flecktyphus. Wiener klin. Wochenschrift, 1913.
Gotschlich, Schürmann und *Block*, Über Serumreaktionen bei Fleckfieber. Med. Klinik, 1915.
Weil und *Felix*, Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wiener klin. Wochenschrift, 1916, 1917 u. 1920. — Münchener med. Wochenschr., 1918. — Ztschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 31, 1921.
Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin zu Warschau 1916. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1916.
Welz, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. Bd. 50, 1915.
Hamdi, Über die Ergebnisse der Immunisierungsversuche gegen Typhus exanthematicus. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 82, 1916.
Kolle und *Schlossberger*, Serologische Untersuchungen bei Fleckfieber. Med. Klinik, 1917.
Sachs, Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr., 1917 und 1918.
Töpfer, Zur Ätiologie des Fleckfiebers. Deutsche med. Wochenschr., 1916 und 1917.
Neukirch und *Zlocisti*, Epidemiologische und klinische Erfahrungen bei Fleckfieber in Ostanatolien. Med. Klinik, 1916.
Ritz, Zur Frage der experimentellen Fleckfieberinfektion. Deutsche med. Wochenschrift, 1918.
Dörr und *Pick*, Experimentelle Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Fleckfieber. Wiener klin. Wochenschr., 1918. — Das Verhalten des Fleckfiebervirus im Organismus des Kaninchens. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 89, 1919.
Sachs und *Schlossberger*, Arbeiten aus dem Institut f. experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. Heft 6, 1919.
Schlossberger, Über die Beziehungen des Bacillus Weil-Felix X 19 zum Fleckfieber. Med. Klinik, 1918.

Hetsch, Fleckfieber. Ergebn. d. gesamten Medizin, Bd. 1, Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, 1920. — Ungeziefervernichtung durch Blausäuregas. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1918. — Sanierungsanstalten. Handb. d. ärztl. Erfahrungen im Weltkriege 1914/1918, Bd. 7. Leipzig, J. A. Barth, 1922.

Möllers und *Wolff*, Die bisher mit der Fleckfieberschutzimpfung gemachten Erfahrungen. Deutsche med. Wochenschr., 1918 und 1920. — Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 88, 1919.

Otto und *Rothacker*, Zur Fleckfieberschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr., 1919.

Reder, Das Fleckfieber. Leipzig und Wien, Franz Deuticke. 1918.

Dörr, Das Fleckfiebervirus und seine immunisatorischen Eigenschaften. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 85, 1921. — Die Resultate der ätiologischen Fleckfieberforschung. Schweiz. med. Wochenschr., 1920.

Zlocisti, Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. *Weichardts* Ergebn. d. Immunitätsforschung, Bd. 4, 1920.

Papamarku, Beitrag zur Frage der *Weil-Felix*schen Reaktion und der Paragglutination. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 87, 1918.

Braun, Das Wesen der *Weil-Felix*schen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., 1918.

Börnstein, Über den Bau des Rezeptorenapparates der Proteus X-Bazillen. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 90, 1920.

Otto und *Winkler*, Zur experim. Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage. Ebenda. Bd. 93. 1921.

Kuczynski, Die Kultur der Rickettsia Prowazeki aus dem fleckfieberkranken Meerschweinchen. Med. Klin., 1920. — Histologisch-bakteriologische Befunde beim Fleckfieber. Zentralbl. f. Pathologie, Bd. 30, 1919.

Kuczynski und *Jaffé*, Der Nachweis der Rickettsia Prowazeki im Gefäßknötchen beim Menschen. Ebenda.

Wolbach und *Tood*, Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématique au Mexique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 34, 1920.

Martini, Das Fleckfieber der Kinder. Deutsche med. Wochenschr., 1918.

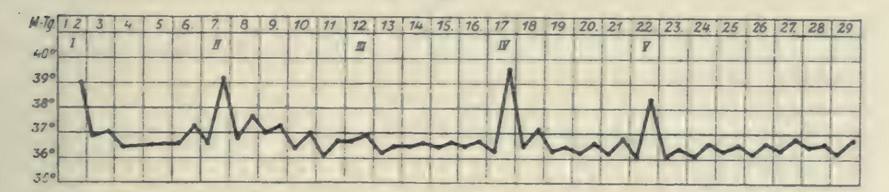
G. Wolff, Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der *Weil-Felix*schen Reaktion. *Weichardts* Ergebn. der Immunitätsf., Bd. 5, 1922.

70. VORLESUNG.

Fünftagefieber (Werner-Hissche Krankheit).

Mit einer bisher unbekannten, eigenartigen Infektionskrankheit, die besonders in Rußland heimisch ist, haben uns während des Krieges 1914—18 die Untersuchungen von *His*, *Werner* u. a. bekannt gemacht. Sie wurde von *His* als **Febris wolhynica** bezeichnet, von *Werner* dagegen **Fünftagefieber,** Febris quintana, genannt. Letztere Bezeichnung erscheint deshalb richtiger, weil die Infektion auch außerhalb Wolhyniens in

Fig. 198.



Typischer Temperaturverlauf bei Fünftagefieber (bei III Äquivalent).

Rußland verbreitet ist und auch in anderen Ländern vorzukommen scheint. *Korbsch* stellte sie z. B. bei deutschen Truppen an der Maas fest.

Krankheitsverlauf.

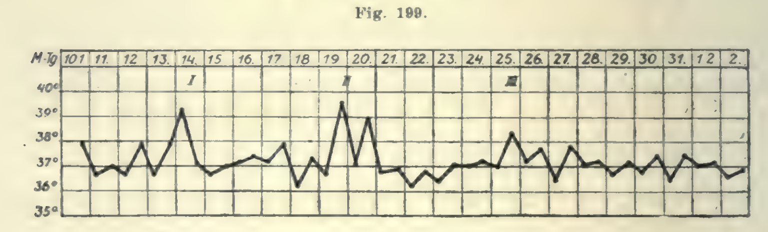
Das Krankheitsbild, namentlich die Fieberkurve ist ziemlich charakteristisch, Abweichungen vom normalen Verlauf sind im allgemeinen selten (*Lehndorff* und *Stiefler*). Unter heftigen subjektiven Beschwerden, die vorwiegend in Glieder- und Kopfschmerzen sowie Druckgefühl in Stirn- und Augenhöhlen bestehen, treten mit Herpes labialis einhergehende Fieberanfälle auf, deren Zacken sich in Abständen von 5 zu 5 Tagen wiederholen und eine Höhe zwischen 38 und 40° erreichen. Es kommt jedoch auch vor, daß einmal bei klinisch typischen Beschwerden ein Anfall ausbleibt (sog. „Äquivalent“ nach *Werner* und *Hänssler*, s. Fig. 198), oder daß durch Anteponieren oder Postponieren die Regelmäßigkeit der Fieberkurve verwischt wird. Die einzelnen Anfälle ähneln klinisch weitgehend dem Malariaanfall und dauern bis zum völligen Ablauf in der Regel 24, oft jedoch auch 48 Stunden. In seltenen Fällen wird auch ein Vier- oder Sechstagetypus des Fiebers in regelmäßiger Periode beobachtet. Als pathognomonisch

müssen, wenn sie vorhanden sind, die Schienbeinschmerzen betrachtet werden; sie können so heftig sein, daß sie die Kranken aus dem Bette treiben. Es handelt sich hier offenbar um toxische Schädigungen, die durch eine elektive Affinität des Giftes der Erreger oder dieser selbst zu den Periostnerven bedingt sind. Diese Schmerzen sind aber nicht bei allen Fällen von Febris quintana vorhanden. Die Knochen- und Gliederschmerzen, die oft als „rheumatische“ Beschwerden aufgefaßt werden, verschwinden auch in den anfallsfreien Zeiten nicht ganz, werden aber beim Fieberanfall erheblich gesteigert und verlaufen in ihrer Intensität parallel der Fieberkurve. Die Periodizität und der zyklische Ablauf der Temperatur- und Schmerzsteigerungen müssen als das am meisten charakteristische klinische Kennzeichen der Febris quintana betrachtet werden.

Die Unregelmäßigkeiten im zyklischen Ablauf der Erkrankung sind von *Lehndorff* und *Stiefler* in folgende Abarten eingeteilt:

1. Die Gipfelpunkte der einzelnen Fieberanfälle können von ungleicher Höhe sein. Gegen Ende der Erkrankung zeigt sich häufig eine Tendenz zum Absinken der Gipfelpunkte. 2. Die fieberfreien Intervalle zwischen den einzelnen Anfällen können an Dauer variieren. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung ziehen sie

Fig. 199.



Fieberremission bei einem Anfalle von Fünftagefieber.

sich häufig, aber nicht immer in die Länge. 3. Die Basis des Fieberanfalles kann sich verbreitern, wobei dann im Giebel tiefere Remissionen (über 1° C) auftreten können (Fig. 199). 4. Es treten auch im Intervall kleinere, meistens nur subfebrile Zacken auf. Diese Form zeigt sich meist nur gegen Ende der Erkrankung, wo die Fieberkurve überhaupt nicht selten an Regelmäßigkeit verliert.

Bei einem Teil der Fälle wird Milzschwellung festgestellt, auch Vergrößerung und Druckschmerzhaftigkeit der Leber wird gelegentlich beobachtet. Das Blut läßt nach den Untersuchungen von *Benzler* an den Erythrozyten außer leicht toxischen Schädigungen keine Veränderungen erkennen, wohl aber eine Leukozytose, die vor allem auf der Vermehrung der neutrophilen Granulozyten beruht und im Fieberintervall fast völlig zur Norm zurückgeht. Von einigen Autoren ist Vermehrung der Eosinophilen, namentlich im Intervall, gefunden (toxische Eosinophilie); von seiten der Lungen, des Magendarmkanals, des Herzens, des peripheren Zirkulationssystems und der Haut sind Besonderheiten nicht zu verzeichnen.

Ätiologie. Das **Fünftagefiebervirus** ist noch unbekannt. Jedenfalls sind trotz weitgehender Ähnlichkeiten, die die Krankheit mit Malaria und Rückfallfieber zeigt, Plasmodien oder Spirochäten nicht nachzuweisen. Daß der Erreger der Krankheit im Blute kreisen muß, geht daraus hervor, daß die Infektion durch intramuskuläre Verimpfung des während des Fieberanfalles entnommenen defibrinierten oder nicht

defibrinierten Blutes von Kranken auf Gesunde übertragen werden konnte (*Werner, Benzler, Wiese* und *Strisower*). Die Inkubationsdauer betrug dabei etwa 3 Wochen.

Im Blute sind ganz verschiedenartige Gebilde nachgewiesen und als Erreger angesprochen worden. Zunächst seien Befunde vereinzelter Spirochäten erwähnt, über die von mehreren Autoren berichtet wurde, die aber bei späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden konnten. *Jungmann* und *Kuczynski* behaupten, regelmäßig in Ausstrichpräparaten im Anfall diplobazillenähnliche Gebilde nachgewiesen zu haben. *Brasch* fand in dicken Tropfen-Präparaten bei allen Fällen in reichlicher Zahl während der Anfälle, spärlich auch in den Intervallen Diplokokken, die etwas zierlicher als Pneumokokken, aber auf Blutagar, Aszitesagar und in Bouillon nicht zu züchten waren. *Korbsch* sah, wenn er Blutpräparate ganz im Beginn des Anfalls anfertigte, ähnliche Doppelkörner in perlschnurartiger Anordnung bis zu 8 Einzelgliedern, sodaß sie eine „gekörnte Spirochäte" bildeten, die mitunter eine lebhaft schlagende Bewegung zeigte. *Werner* und seine Mitarbeiter bestreiten die richtige Deutung dieser Befunde, weil man ähnliche Gebilde bei entsprechender Herstellung und Färbung der Präparate auch im Blute Gesunder findet und ohne Kultivierung jedenfalls nicht als Parasiten ansehen darf. *Werner* und *Benzler* gelang es, in anaëroben Kulturen aus dem Blute von Quintanakranken strongyloplasmenähnliche Gebilde zu isolieren („Strongyloplasma febris quintanae"), die morphologisch den in infizierten Läusen gefundenen Rickettsien (s. u.) sehr ähnlich waren.

Nach dem Krankheitserreger wurde, seitdem die Läuseübertragung mehr und mehr an Wahrscheinlichkeit gewann, eifrig auch in den Läusen gefahndet, die an Fünftagefieberkranken Blut gesogen hatten. Zuerst stellte *Töpfer* im Magen solcher Läuse Gebilde fest, die den beim Fleckfieber gefundenen Rickettsien (s. S. 1261) morphologisch in hohem Grade ähnlich sind und etwa vom 5. Tage nach dem Saugen an, auftreten. Diese Befunde wurden dann von verschiedenen Autoren bestätigt und erweitert. *da Rocha-Lima* fand bei systematischen Untersuchungen, daß diese Rickettsien, die er im Gegensatz zu den Fleckfieberrickettsien „Rickettsia pediculi" nennt, nicht bei allen Läusen auftreten, die Blut von Quintanakranken aufgenommen haben, aber doch bei einem sehr erheblichen Prozentsatz (bei 51 von 70 untersuchten Fällen), und daß sie niemals, wie die Rickettsia Prowazeki, in die Epithelzellen des Läusemagens eindringen, wodurch sie von der letzteren zu unterscheiden sind. Ob diese Gebilde aber, wie dies z. B. *Jungmann* als ziemlich sicher annimmt, die Erreger des Fünftagefiebers sind oder zu ihnen in Beziehung stehen, muß zum mindestens noch als fraglich bezeichnet werden, denn auch bei einem großen Prozentsatz von Läusen, die von gesunden Menschen gesammelt sind, kann man die gleichen Befunde erheben. So fand *Werner* z. B. in Ostgalizien 5% und in Rumänien sogar 10% solcher „wilden" Läuse mit Rickettsien behaftet. Er bedarf also noch weiterer sorgfältiger Untersuchungen zur Klärung der Ätiologie der Febris quintana.

Die *Weil-Felix*sche Reaktion (s. S. 1255) mit Proteusbazillen fällt nach *da Rocha-Lima* beim Fünftagefieber stets negativ aus. Die Übertragung der Krankheit auf Tiere ist bisher nicht sicher gelungen.

Immunität. Eine länger dauernde **Immunität** wird durch das Überstehen der Febris quintana scheinbar nicht hervorgerufen. *Werner* z. B. sah $^1/_2$ Jahr, *Bittorf* sogar schon 6 Wochen nach Ablauf einer Fieberperiode von neuem typisches Fünftagefieber auftreten; in letzterem Falle war es aber fraglich, ob nicht ein Rezidiv vorlag. Spezifisch wirksame Stoffe ließen sich im Blutserum der Kranken bisher nicht nachweisen.

Epidemiologie. Hinsichtlich der **Epidemiologie** steht jetzt fest, daß ebenso wie beim Fleckfieber auch beim Fünftagefieber das Krankheitsvirus durch die Laus übertragen wird. In einwandfreien Experimenten konnten *Werner* und *Benzler* sowie *Jungmann* gesunde Personen dadurch infizieren, daß sie ihnen Läuse ansetzten, die einige Tage zuvor an fiebernden Quintanakranken Blut gesogen hatten.

Das Fünftagefieber ist vorwiegend eine Erkrankung der kalten Jahreszeit und erreicht gegen Ende des Winters die größte Verbreitung. In den Sommermonaten werden nur spärliche Fälle beobachtet. Weiterhin zeigt die Erfahrung, daß auffällige Häufungen der Krankheit fast nur in Kriegszeiten vorkommen. Diese Tatsachen sind durch die Läuseübertragung ohneweiters erklärlich. Gegenüber dem Fleckfieber, bei dem sonst ganz ähnliche epidemiologische Verhältnisse vorliegen, besteht aber darin ein wichtiger Unterschied, daß bei der Febris quintana so ausgedehnte und so außerordentlich schnell um sich greifende Epidemien nicht entstehen. Wir sehen vielmehr in der Regel eine deutliche Gruppenbildung der Infektionen und eine enge Begrenzung auf bestimmte Wohngemeinschaften (*Jungmann*). Worauf dieser Unterschied beruht, ist noch nicht genügend geklärt. Man könnte daran denken, daß die Empfänglichkeit der Menschen für das Fünftagefiebervirus nicht so allgemein und so groß ist wie beim Fleckfieber. *Jungmann* nimmt an, daß die Mehrzahl der Erkrankungen überhaupt oder während langer Zeit rudimentär verläuft und daher nicht erkannt wird. *Lehndorff* und *Stiefler* beobachteten, daß bei stark verseuchten Regimentern die Neuerkrankungen aufhörten, als die Leute beim Stellungswechsel gründlich entlaust wurden, daß aber bei den vorher gesunden Ablösungstruppen bald nach dem Beziehen der verlausten Stellungen die Krankheit ausbrach. Auch diese Erfahrung spricht deutlich für die Bedeutung der Läuse als Überträger des Krankheitserregers. Wenn früher auf Grund der Beobachtungen in Wolhynien behauptet wurde, daß die Krankheit besonders in Sumpfgebieten herrsche und deshalb eine Übertragung durch Mücken anzunehmen sei, so haben sich diese Angaben später als nicht zutreffend erwiesen. Auch in bergigen, trocknen, mückenfreien Gegenden kommt Fünftagefieber vor, wenn die Truppen verlaust sind. Ebenso ließen sich die an vielen Orten festgestellten Lazarettinfektionen wohl durch Läuseübertragung, nicht aber durch Mückenübertragung erklären. In sicher läusefreier Umgebung sind bisher Quintanainfektionen nicht beobachtet worden. Es fehlen jegliche Anhaltspunkte für die Annahme, daß außer der Laus andere Übertragungsmöglichkeiten, z. B. Kontakt-, Tröpfchen- oder Wasserinfektion, bei der Verbreitung der Krankheit praktisch eine Rolle spielen.

Bekämpfung. Für die **Verhütung und Bekämpfung** des Fünftagefiebers sind demgemäß die gleichen Maßnahmen anzuwenden, die sich beim Fleckfieber bewährt haben und in der vorigen Vorlesung eingehend besprochen wurden.

Die **Therapie** muß rein symptomatisch sein. Ein spezifisch wirkendes Mittel kennen wir bisher nicht. Die Antipyretika einschließlich des Chinins beeinflussen die Temperaturkurve in keiner Weise. Zur Linderung der subjektiven Beschwerden, besonders der quälenden Kopf-, Kreuz- und Beinschmerzen, bewährten sich noch am besten wiederholte Gaben von Pyramidon. Salvarsan hat sich nach dem Urteil der meisten Autoren, die es anwandten, als wirkungslos erwiesen. Auch andere chemotherapeutische Mittel, z. B. die kolloidalen Kupfer- und Silberpräparate, ergaben keine günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses (*Jungmann*).

Therapie.

Literatur.

His und *Jungmann*, Febris wolhynica. Berliner klin. Wochenschr., 1916.
Jungmann, Das Wolhynische Fieber. Berlin, J. Springer, 1919.
Brasch, Zur Kenntnis des wolhynischen Fiebers. Münch. med. Wochenschr., 1916.
Korbsch, Zur Kenntnis der Febris wolhynica. Deutsche med. Wochenschr., 1916.
Lehndorff und *Stiefler*, Über Febris quintana. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten, Bd. 7, 1918.
Munk und *da Rocha-Lima*, Klinik und Ätiologie des sog. Wolhynischen Fiebers (*Werner-His*sche Krankheit). Münch. med. Wochenschr., 1917.
Strisower, Experimentelle u. klinische Beiträge zur Febris quintana. Münch. med. Wochenschr., 1918.
Werner, Über rekurrierendes Fieber mit Fünftageturnus. Münch. med. Wochenschr., 1916 u. 1918. — Zur Ätiologie der Febris quintana. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 82, 1919. — Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung. *Weichhardts* Ergebnisse d. Hygiene usw., Bd. 3, 1919. — Über Febris quintana. Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, 1920
Werner und *Hänssler*, Über Fünftagefieber. Münch. med. Wochenschr., 1916
Werner, *Benzler* und *Wiese*, Zur Ätiologie des Fünftagefiebers. Ebenda.

71. VORLESUNG.

Infektionskrankheiten, deren Ätiologie noch ungeklärt ist.

Masern.

Als Erreger der Masern sind die verschiedenartigsten Bakterien beschrieben worden. Meist handelt es sich, namentlich wenn Konjunktivalsekret als Untersuchungsmaterial benutzt wurde, um gewisse dem Diphtheriebazillus ähnliche Stäbchen oder noch häufiger, bei den Untersuchungen der Sekrete des Respirationstraktus, um influenzaähnliche Bakterien.

Derartige Befunde erhielten z. B. *Giarré* und *Picchi*, *Gundobin*, *Zlatogoroff*, *Iwanow* und *Borini*. Die Kulturen sollen vom Serum Masernkranker oft bis etwa zur Verdünnung 1 : 200 agglutiniert worden sein. *Canon* und *Pielicke* isolierten bei einer größeren Anzahl von Masernfällen aus Blut, Sputum, Nasen- und Konjunktivalsekret Bazillen, die in ihrer Größe und Färbbarkeit eine bedeutende Variabilität aufwiesen und sich einige Male in Bouillon, nicht aber auf den gewöhnlichen festen Nährböden züchten ließen.

Was die Befunde influenzaähnlicher Stäbchen anbelangt, so wissen wir heute, daß derartige Mikroorganismen auf der Respirationsschleimhaut auch bei manchen katarrhalischen Zuständen, besonders bei Keuchhusten, nicht selten in großer Menge angetroffen werden. Vielfach wird es sich auch um *Pfeiffer*sche Influenzabazillen gehandelt haben, die namentlich zur Zeit von Influenzaepidemien und noch lange Zeit nach deren Ablauf auf den Schleimhäuten mancher Menschen vegetieren, und von denen wir wissen, daß sie Masernkranke leicht befallen.

Andere Autoren fanden mehr oder weniger regelmäßig Mikrokokken. *Lesage* z. B. züchtete während der Eruptionsperiode der Krankheit aus dem Nasenschleim und Kehlkopfsekret, mitunter auch aus dem Blut äußerst kleine Kokken, die Tiere unter dem Bilde der hämorrhagischen Septikämie töteten. Aus dem Umstande, daß Tiere, denen Nasenschleim Masernkranker in die Nasenschleimhaut eingerieben oder Blut dieser Kranken injiziert wurde, unter den gleichen Erscheinungen zugrunde gingen, glaubt *Lesage* die ätiologische Bedeutung seines Mikrokokkus folgern zu können.

Döhle sah im Blute spindelförmige Gebilde, die er für Protozoen hielt. Ähnliche Formen fand er auch bei Pocken und bei Syphilis. Um spezifische Gebilde scheint es sich hier nicht zu handeln.

Die bakteriologischen Befunde haben die Ätiologie der Masern noch nicht aufgeklärt, denn sie geben weder ein abgeschlossenes Bild von der pathogenen Bedeutung der betreffenden

Mikroben, noch sind sie hinreichend bestätigt worden, um als konstant gelten zu können.

Anderson und *Goldberger* (1911) konnten durch Injektion von Blut Masernkranker bei Rhesusaffen eine typische Krankheit erzeugen, die mit Fieber und einem masernähnlichen Exanthem einherging. Das Blut erwies sich nur als virulent, wenn es vor dem Ausbruch des Exanthems (nach *Nicolle* und *Conseil* schon 24 Stunden vor diesem) oder 24 Stunden nach diesem entnommen wurde. Bei der bakteriologischen Untersuchung zeigte sich das Blut völlig steril. Es vermochte aber Affen auch zu infizieren, wenn es vorher durch Berkefeldfilter keimfrei filtriert wurde. Versuche mit Blut, das 60 Stunden nach dem Auftreten des Ausschlages dem Menschen entnommen und Affen eingespritzt wurde, verliefen negativ. Auch von Affe zu Affe konnte die Krankheit übertragen werden. Nach diesen von *Nicolle* und *Conseil* sowie *Blake* und *Trask* bestätigten Untersuchungsergebnissen kann man annehmen, daß der Erreger der Masern, wie es schon von verschiedenen Forschern längst vermutet wurde, wahrscheinlich zu den filtrierbaren Virusarten gehört.

Andere Autoren halten aber auf Grund ihrer Versuche die Frage, ob die „Affenmasern" den Menschenmasern gleichzusetzen sind, noch nicht für spruchreif. Jedenfalls sind, wie neuerdings auch *Zeiss* betont, weitere Untersuchungen abzuwarten, bevor ein endgültiges Urteil darüber abgegeben werden kann. Noch fraglicher sind wohl die Behauptungen von *Neven* und *Bittmann* sowie *Grund*, daß sich durch intravenöse Verimpfung des Blutes von Masernkranken auch bei Kaninchen eine echte Masernerkrankung erzeugen lasse. Die meisten Forscher hatten bei ihren Versuchen, die Krankheit auf kleine Säugetiere zu übertragen, stets negative Ergebnisse.

Über die Resistenz des Masernvirus wissen wir aus weiteren Versuchen an Affen einstweilen nur, daß es durch Austrocknung in 24 Stunden noch nicht vernichtet wird, wohl aber durch 15 Minuten lange Erhitzung auf 55° C. Die Krankheitserreger werden offenbar vom Kranken auf Gesunde durch Tröpfcheninfektion übertragen, und zwar nach zweifelsfreien epidemiologischen Beobachtungen nicht nur während des katarrhalischen Stadiums der Krankheit, sondern auch schon während der Inkubationsperiode. Ob die Hautschuppen das Virus enthalten, wie vielfach angenommen wird, steht noch nicht fest; *Anderson* und *Goldberger* erzielten bei Affen durch Injektion einer Aufschwemmung von Hautschuppen keine positiven Resultate.

Nach den inzwischen vielfach bestätigten Untersuchungen, die *Degkwitz* in 172 Fällen durchführte, eignet sich das Rekonvaleszentenserum zu Schutzimpfungen. Das Serum wird dem Rekonvaleszenten am 7.—21. Tage nach der Entfieberung entnommen. Bis zum 4. Inkubationstage soll 3,5 *ccm*, am 5. und 6. Tage 6 *ccm* injiziert werden. Injektionen an späteren Tagen können die Krankheit weder verhindern noch abschwächen. Werden in den ersten Inkubationstagen zu geringe Mengen Serum verabfolgt, so tritt eine deutliche Abschwächung der Masern ein. Wir haben hier in der menschlichen Pathologie zum ersten Mal die Tatsache vor uns, das ein homologes Immunserum einen hohen Schutzwert zeigt, wie es aus der Tierpathologie schon länger vom Rinderpestserum bekannt war.

Scharlach.

Bei Scharlach sind bekanntlich von verschiedenen Autoren Streptokokken als die spezifischen Erreger hingestellt worden. Der so häufige, ja fast regelmäßige Befund von Streptokokken auf den entzündlich veränderten Gaumentonsillen bei Scharlach, namentlich aber ihr Vorkommen im Blut und in den inneren Organen der Scharlachleichen ließ diese Annahme als begründet erscheinen.

Besonders verfochten wurde die ätiologische Bedeutung der Streptokokken durch *Fraenkel* und *Freudenberg* und später durch *Baginsky* und *Sommerfeld*. Für eine solche Auffassung schienen weiterhin die Angaben von *d'Espine* und *de Marignac*, *Kurth* u. a. zu sprechen, die an den aus dem Blute Scharlachkranker gezüchteten Streptokokkenstämmen mannigfache kulturelle und biologische Unterschiede gegenüber anderen, z. B. aus Erysipelfällen gewonnenen Stämmen feststellen konnten. Auch die teilweise sehr günstigen Wirkungen, die man bei der Behandlung von Scharlachkranken mit Streptokokkenseris beobachtete, haben wohl in dieser Beziehung die Anschauungen vieler Ärzte beeinflußt.

Erwähnenswert erscheinen an dieser Stelle noch die Untersuchungen von *Class*, der in über 300 Scharlachfällen einen dem Gonokokkus ähnlichen „Micrococcus" oder „Diplococcus scarlatinae" züchtete, der bei Schweinen angeblich dem Scharlachfieber des Menschen ähnliche Krankheitserscheinungen (Temperatursteigerung, Exanthem mit nachfolgender Abschuppung der Haut, Nephritis) hervorrief. Diese Angaben wurden anfangs von mehreren Autoren bestätigt, später hat man aber nichts mehr von solchen Befunden gehört. Offenbar hat es sich auch hier um Streptokokken gehandelt.

Der spezifische Erreger der Scarlatina dringt wahrscheinlich durch die Tonsillen in den Körper ein und bereitet hier die sekundäre Invasion der auf den Mandeln fast stets vorhandenen Streptokokken vor, die unter solchen Verhältnissen zur Entfaltung einer besonderen Virulenz angefacht werden. Jedenfalls kommt den Streptokokken, die sich in einer großen Anzahl von Scharlachfällen aus Blut und inneren Organen züchten lassen, eine ursächliche Bedeutung für den Scharlach nicht zu. Auf diesem Standpunkt stehen heute die meisten namhaften Autoren. Nach den Untersuchungen *Slawyk*s fehlen Streptokokken häufig gerade in den schwersten und rasch tödlich verlaufenden Fällen, in denen das Scharlachvirus anscheinend rein seine Wirkung entfaltet, und wo es deshalb nicht zur Ausbildung einer sekundären Infektion kommt. Regelmäßig werden Streptokokken im Blut bei Scharlach gefunden, wenn ulzeröse Veränderungen im Rachen nachweisbar sind. Aber der Umstand, daß die Epidemiologie und der Verlauf des Scharlachs sich mit der Biologie der Streptokokken und mit dem Verlauf anderer Streptokokkeninfektionen nicht in Übereinstimmung bringen läßt, spricht dafür, daß wir im Scharlachfieber eine spezifische, durch einen vorläufig unbekannten Erreger hervorgerufene Infektionskrankheit zu sehen haben. Die Erfolge, die z. B. das polyvalente Antistreptokokkenserum von *Moser* (S. 510) bei Scharlachkranken mitunter aufweist, beweisen keineswegs eine ätiologische Bedeutung der Streptokokken für das Scharlachfieber, sondern nur eine therapeutische Beeinflussung der bei dieser Krankheit so bedeutungsvollen Streptokokken-Mischinfektion durch das Serum. Daß kein Grund vorliegt, den bei Scharlach gefundenen Kettenkokken eine besondere Stellung gegenüber anderen pathogenen Streptokokken einzuräumen, haben wir bereits früher (S. 496) auseinandergesetzt.

Protozoenähnliche Gebilde hat zuerst wohl *Mallory* als Erreger des Scharlachs angesprochen. *Duval, Field, v. Prowazek, Hlava, Bernhardt* und *Höppli* haben diese Befunde bestätigt und erweitert. Sie fanden in Schnitten aus der Haut Scharlachkranker teils zwischen den Epithelien angeordnet, teils auch in den Zellen ovale oder unregelmäßig begrenzte Körperchen mit dunkel gefärbten, oft rosettenartigen Einschlüssen. Analogieschlüsse zu anderen Infektionen, bei denen die Annahme filtrierbarer Infektionserreger heute allgemein als berechtigt angesehen wird, haben im Verein mit den Ergebnissen der neueren Untersuchungen die schon von *v. Prowazek* im Jahre 1907 ausgesprochene Ansicht immer mehr befestigt, daß wir es auch bei der Scarlatina mit einem filtrierbaren Virus zu tun haben.

Die ätiologischen Forschungen wurden wesentlich erleichtert, als die Übertragung des Scharlachs auf Tiere gelang. Schon *Grünbaum* war im Jahre 1904 die Infektion eines Schimpansen gelungen, als er ihm Scharlachmaterial in die Mundschleimhaut einrieb. Genauer festgestellt wurden die Ergebnisse der experimentellen Infektion aber erst im Jahre 1911 durch *Cantacuzène, Bernhardt, Landsteiner, Levaditi* und *Prasek*. Es steht jetzt fest, daß nicht nur anthropoide, sondern auch niedere Affen auf die zweckmäßige Einverleibung virulenten Materials von Scharlachkranken nach einer allerdings wechselnden Inkubation mit Fieber, Exanthem und Drüsenschwellungen erkranken. Auch anfängliche Anginen bei Infektion von der Mundhöhle aus und Nephritis werden beobachtet. *Hectoen* und *Weaver* wollen eine Scharlachübertragung auf Affen ferner dadurch erzielt haben, daß sie den Tieren infektiöses Material aus der Mundhöhle Scharlachkranker mit Milch vermischt verfütterten. Auch Passageinfektionen von Affe zu Affe sind gelungen. Bestätigungen der Angaben *Cantacuzènes*, daß auch Kaninchen der experimentellen Scharlachinfektion zugänglich seien, liegen von anderer Seite nicht vor.

Chlamydozoen-Einschlüsse kommen nach den Untersuchungen von *Doehle, Hoefer, Bernhardt, Cantacuzène* u. v. a. sowohl beim scharlachkranken Menschen als auch beim experimentell infizierten Affen mit großer Regelmäßigkeit zur Beobachtung, und zwar sowohl in den Tonsillen als auch in den inneren Organen (Leber, Nieren, Mesenterialdrüsen usw.). Neben dem Kern sieht man in den befallenen Zellen bei gut gelungener Giemsafärbung eine vom übrigen Protoplasma mehr oder weniger differenzierte, meist homogen aussehende Zone, die eine große Anzahl (10—40) feiner, leuchtender Körnchen enthält. Die letzteren, die in ihrer Größe zwischen 0·1 und 0·3 μ schwanken, liegen häufig zu zweien dicht aneinander oder sind durch feine Fäden hantelartig verbunden. Verschiedene Autoren betonen auf Grund zahlreicher Vergleichsuntersuchungen, daß sich diese Einschlüsse bei der Abgrenzung einer Scharlachinfektion von Masern, Röteln, Serumexanthemen usw. mit großem Vorteil differentialdiagnostisch verwerten lassen. Über die Deutung der Zelleinschlüsse kann ein endgültiges Urteil heute noch nicht gefällt werden. Die von *Doehle* beschriebenen Leukozyteneinschlüsse, die zum Teil auch gewundene, spirochätenähnliche Formen zeigen, sind nicht für Scharlach spezifisch, da sie, wenn auch nicht mit der gleichen Häufigkeit, ebenso bei Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen sowie bei Diphtherie vorkommen und sich außer durch

Infektion mit Scharlachmaterial auch z. B. durch Diphtherietoxin, Alttuberkulin usw. bei Tieren experimentell erzeugen lassen.

Das Scharlachvirus wird durch die Rachenschleimhäute und durch die Haut ausgeschieden *(Löffler)* und ist gegen Austrocknung scheinbar sehr resistent, sodaß es auch durch leblose Gegenstände, die mit ihm infiziert werden, verschleppt werden kann. Epidemiologisch wichtig ist auch die Erfahrungstatsache, daß es sich vielfach recht lange bei den Rekonvaleszenten in virulentem Zustande hält, sodaß letztere noch 4—6 Wochen nach ihrer Genesung die Quelle weiterer Infektionen werden können (*Baginsky* u. a.). Für die Verschleppung spielen wohl ambulante Leichtkranke eine besonders wichtige Rolle *(Kobrak)*.

Die Scharlachgenesenen weisen eine meist für Lebensdauer bestehende Immunität auf. Ihr Serum ist vielfach zu Schutz- und Heilimpfungen empfohlen worden, doch gehen über die Wirksamkeit dieser Impfungen, vor allem darüber, ob solches Serum im Vergleich zu gleichen Mengen normalen menschlichen oder tierischen Serums bei Scharlach spezifisch wirkt, die Ansichten der Autoren noch weit auseinander. Daß durch die sachgemäße Anwendung von Streptokokkenserum beim Scharlach oft dadurch günstige Wirkungen erzielt werden, daß die Streptokokken-Mischinfektionen verhütet oder beseitigt werden, wurde schon erwähnt. Sicher wirkende chemotherapeutische Mittel gibt es für die Behandlung der Scarlatina nicht, von vielen Seiten wird aber die Salvarsananwendung gerühmt und empfohlen.

Röteln.

Auch der Erreger der Röteln (Rubeolae) ist noch unbekannt. Das Rötelnexanthem kann bekanntlich dem Ausschlag rudimentärer Masern- und Scharlachfälle äußerst ähnlich sein, und es bestand deshalb früher bei vielen Autoren die Neigung, die Röteln als eine mildere Abart der Masern oder des Scharlachs aufzufassen. Daß es sich aber um eine selbständige Infektion handelt, beweisen die Immunitätsverhältnisse: weder schützt das Überstehen der Masern oder des Scharlachs vor einer Rötelnerkrankung, noch umgekehrt. Mehrfach sah man Rötelnepidemien in Kinderkrankenhäusern bei Masern- oder Scharlachrekonvaleszenten auftreten. Die Kontagiosität der Erkrankung ist nicht so groß wie bei Masern und Scharlach; es scheint ein enger Kontakt mit Kranken zur Übertragung des Virus nötig zu sein, und zwar vorwiegend im Inkubationsstadium oder auf der Höhe des schubweise auftretenden und meist nur 2—3 Tage bestehenden Exanthems. Die Röteln befallen fast ausschließlich Kinder und werden sehr oft von einer charakteristischen Schwellung der zervikalen und okzipitalen Lymphdrüsen begleitet. In seltenen Fällen treten nach 2—3 Wochen Rezidive auf.

Die sog. Vierte und Fünfte Krankheit.

Nach den zuerst von *Filatoff* und *Dukes* mitgeteilten Beobachtungen wird in neuerer Zeit neben Masern, Scharlach und Röteln noch eine weitere exanthematische Infektionskrankheit des Kindesalters aufgestellt, die als Vierte Krankheit bezeichnet wird. Ob diese Erkrankung eine gesonderte Existenzberechtigung hat, steht noch nicht fest;

die Beobachtungen sind noch zu spärlich *(Rolly)*. Den klinischen Erscheinungen und dem Verlauf nach soll sie leichtem Scharlach, andrerseits aber auch den Röteln sehr ähnlich sein. Das Fehlen der wechselseitigen Immunisierung bildete den hauptsächlichsten Grund der Abtrennung. Nach dem Urteil *Jochmanns* ist die Annahme einer Identität der Vierten Krankheit mit dem Scharlach besonders wegen der langen Inkubationsdauer (9—20 Tage), des stets milden Verlaufes ohne Nachkrankheiten und wegen des schnellen Verschwindens der Ansteckungsfähigkeit abzulehnen, dagegen erscheint ihre Abgrenzung gegenüber den Röteln noch nicht genügend gestützt.

Als Fünfte Krankheit wäre vielleicht noch das von *Sticker*, *Schmid*, *Berberich*, *Brüning* u. a. beschriebene Erythema infectiosum acutum oder Megalerythema infectiosum *Plachtes* anzugliedern. Es handelt sich hier um ein Kinderexanthem, das nach 7—14tägiger Inkubationszeit vorwiegend im Gesicht und an den Streckseiten der Extremitäten auftritt und aus großen, scharf begrenzten, intensiv roten, erhabenen, quaddelartigen Flecken besteht, die später vielfach zu unregelmäßigen guirlanden- oder landkartenähnlichen Figuren zusammenlaufen. Über die Immunitätsverhältnisse ist noch nichts Näheres bekannt.

Infektiöse Parotitis.

Als Erreger der infektiösen Parotitis, die bekanntlich häufig, namentlich unter den Kindern, in epidemischer Form auftritt, sind mehrfach besondere Kokken hingestellt worden.

Laveran und *Catrin* z. B. züchteten unter 92 Fällen 67mal aus Blut, Hodensaft, Hautsaft, 2mal auch aus Gelenkflüssigkeiten einen Diplokokkus. Allgemeine Bestätigungen dieser und anderer Kokkenbefunde sind, obwohl sich zahlreiche Autoren mit dieser Frage beschäftigt haben, nicht mitgeteilt worden. Wahrscheinlich hat es sich, wie auch *Merray* und *Walsh* betonen, bei den meist aus dem Speichel oder aus dem Drüsensaft gezüchteten Kokken um harmlose Staphylokokken gehandelt. *Mirone* fand das Blut unter 43 Parotitisfällen 39mal steril und nur bei 4 Fällen, die sämtlich mit Komplikationen verliefen, kokkenhaltig. Wiederholt sind auch typische Pneumokokken aus dem Gewebssaft der erkrankten Drüsen gezüchtet worden.

Es gibt also Parotisentzündungen mit verschiedener Ätiologie, wie auch die Entstehung der Entzündung im Anschluß an Typhus, Influenza und Masern beweist. Aber diese nach wohlcharakterisierten Infektionskrankheiten sich einstellenden Entzündungen der Parotis, bei denen auch Streptokokken eine Rolle spielen, sind abzutrennen von der spezifischen genuinen Parotitis epidemica, dem „Ziegenpeter“ oder „Mumps“, der den Menschen nur einmal im Leben befällt. Die Parotitis epidemica ist häufig kompliziert mit Epididymitis. Der Erreger dieser Infektionskrankheit ist noch unbekannt.

Granata will im Speichel von Parotitiskranken ein filtrierbares Virus nachgewiesen haben, das bei der Verimpfung auf Kaninchen Fieber erzeugte und bei Hornhautimpfungen chlamydozoenartige Einschlüsse in den Zellen hervorrief. Eine Bestätigung dieser Angaben liegt noch nicht vor. Es erscheint aber durchaus wahrscheinlich, daß auch die epidemische Parotitis durch ein sog. filtrierbares Virus verursacht wird. Neuere, im Rockefeller-Institut zu New-York von *Marte* und *Wollstein* ausgeführte Untersuchungen scheinen das zu bestätigen. Als Speichel parotitiskranker Menschen durch bakteriendichte Filter gesaugt und in die Parotis oder die Testikel gesunder

Katzen injiziert wurde, entstand bei den Tieren eine dem Mumps des Menschen ähnliche Erkrankung. Die Weiterübertragung der Infektion gelang auch mit den Filtraten des Speichels der erkrankten Katzen. Neben schmerzhafter Schwellung der Parotis wurde auch eine Vergrößerung der nächstgelegenen Lymphdrüsen verursacht.

Noma.

Als „Noma" oder „Wasserkrebs" bezeichnet man eine gangränöse, von der Mundschleimhaut aus schnell auf die tieferen Gewebe der Wange vorschreitende und oft auch die Kieferknochen zerstörende Entzündung. Sie tritt namentlich im Anschluß an erschöpfende Infektionskrankheiten (Typhus, Masern, Diphtherie, Tuberkulose) bei schwächlichen Kindern oder jugendlichen Personen auf und führt durch Sepsis fast stets zum Tode.

Als Erreger dieser Krankheit stellte *Perthes* einen zur Gruppe der Streptotricheen gehörigen Mikroorganismus hin, dessen Kultivierung nur bei anaërober Züchtung gelang. *Passini* und *Leiner* fanden in den oberflächlichen Schichten der grangränösen Hautpartien eines Nomafalles neben Pilzfäden besondere Bazillen, die auch bei Stomakace nachgewiesen waren, in den tieferen Partien dagegen und an der Grenze des gesunden Gewebes in Reinkultur Diphteriebazillen. Sie kommen daher, ebenso wie *Freimuth* und *Petruschky*, zu dem Schluß, daß Noma durch Diphteriebazillen erzeugt wird. Von anderen Autoren, z. B. *Rona*, *Weiss*, *Korsch* u. a., wurde über den Befund von Spirillen und fusiformen Bazillen berichtet und auf mannigfache Analogien hingewiesen, die die Krankheit zu der *Plaut-Vincent*schen Angina (S. 857) hat. Als eigentliche Krankheitserreger werden dabei die Spirillen angesehen, die sich vorwiegend im Innern des brandigen Gewebes finden, während die fusiformen Bazillen und die sonst oft nachweisbaren Kokken und verschiedenartigsten Bazillen sich nur sekundär an dem Zerstörungswerk beteiligen sollen.

Die Mehrzahl der Forscher neigt heute zur der Ansicht, daß unter besonderen Bedingungen, die wir zurzeit noch nicht übersehen können, verschiedene Krankheitserreger — mehrfach wurden z. B. auch Typhusbazillen gefunden — an dem als Noma bezeichneten Krankheitsbild ätiologisch beteiligt sein können.

Pemphigus neonatorum.

Als Erreger des Pemphigus neonatorum, der gelegentlich in Gebäranstalten eine epidemieähnliche Ausbreitung gewinnen kann, sind vielfach, so z. B. von *Almquist*, Kokken hingestellt worden, die aus dem Inhalt der Hautblasen gezüchtet wurden. Überzeugende Beweise, daß es sich hier um die spezifischen Erreger einer übertragbaren Krankheit handelte, konnten nicht erbracht werden. Es liegt vielmehr die Annahme sehr nahe, daß es sich um saprophytische Kokken gehandelt hat, die auch bei anderen Hauterkrankungen, z. B. in den Pockenpusteln, gefunden werden, ohne daß man ihnen eine ätiologische Bedeutung beimessen darf.

Impetigo contagiosa.

Während frühere Untersucher vielfach Hyphomyzeten als Erreger der Impetigo contagiosa ansahen, glaubte man in neuerer Zeit eher bestimmten Kokkenarten eine ätiologische Bedeutung für dieses Leiden zuschreiben zu müssen. *Kurth* z. B. isolierte bei einer größeren Anzahl

von Fällen streptokokkenähnliche Mikroorganismen; *Kaufmann* dagegen will einen dem Staphylokokkus nahestehenden Mikroben als spezifischen Erreger angesehen wissen, mit dessen Reinkultur es ihm angeblich gelungen ist, typische Impetigoblasen beim Menschen zu erzeugen. Auch hier liegen keine zwingenden Gegenbeweise vor, daß es sich nicht um von der Haut stammende saprophytische Keime gehandelt hat. Die Übertragbarkeit des Leidens durch die Reinkultur jener Kokken kann deswegen nicht als stichhaltiges Beweismoment gelten, weil die Kultur möglicherweise die mit dem Ausgangsmaterial übertragenen, noch unbekannten Erreger gleichzeitig neben den Kokken enthielt.

Fraglich in ihrer Deutung sind auch die Befunde von *Pick*, der bei 35 Fällen im Inhalt der Impetigoblasen Gebilde fand, die in den Formenkreis der Kokzidien zu gehören scheinen. Auf der Kaninchenkonjunktiva und auf der menschlichen Haut will *Pick* durch Überimpfung der Blasenflüssigkeit einen entzündlichen Krankheitsprozeß hervorgerufen haben, dessen Sekret außer Kokken auch Kokzidien enthielt.

Gelenkrheumatismus.

Daß die Polyarthritis rheumatica, die in ihrem klinischen Verlauf und ihrem Auftreten so prägnante Erscheinungen bietet, eine Infektionskrankheit sei, wurde schon verhältnismäßig frühzeitig vermutet. Man suchte die spezifischen Erreger im Gelenkinhalt, im Blut, in den Vegetationen der Herzklappen bei rheumatischer Endokarditis, in dem Exsudat bei rheumatischer Pleuritis, im Harn und schließlich auch in den Tonsillen, die im Beginn der Krankheit fast stets schwere entzündliche Veränderungen aufweisen und daher fast allgemein als Eintrittspforten der Erreger angesehen werden.

Von den sehr zahlreichen Arbeiten, die über Befunde von angeblich spezifischen Mikroorganismen bei Gelenkrheumatismus berichten, sollen hier nur die relativ wichtigsten kurz erwähnt werden. Im Jahre 1897 behaupteten zwei französische Forscher, *Thiroloix* und *Achalme*, daß in zahlreichen Fällen im Blut von Rheumatikern und in der Pleura- und Perikardialflüssigkeit bei Leichen anaërobe Bazillen nachweisbar seien. Eine größere Anzahl von Autoren, *Triboulet, Bettencourt, Melkich, Carrière* u. a., bestätigten diese Angaben. Es muß aber zweifelhaft bleiben, ob alle Autoren wirklich Stäbchen der gleichen Art vor sich hatten; die Beschreibungen der Befunde sind so unvollständig, daß hier die größte Skepsis am Platze ist.

Ebenso wie beim Scharlach gehörten die weitaus meisten der sonst beschriebenen „Erreger" des Gelenkrheumatismus den Kokken, und zwar vorwiegend den Streptokokken an.

v. Leyden gelang es im Jahre 1894, bei 5 Fällen von maligner Endokarditis, die sich im Anschluß an akuten Gelenkrheumatismus entwickelt hatte, zarte Diplokokken in Schnitten der Herzklappen festzustellen; in einem dieser Fälle wurden diese Kokken von *Klemperer* gezüchtet. *Wassermann* wies in der Mitralklappe, dem Gehirn und dem Blut eines an postrheumatischer Chorea Verstorbenen feine Streptokokken nach, deren Kulturen bei Kaninchen immer typische multiple Gelenkentzündungen hervorriefen; die gleichen Erscheinungen bedingte auch die Verimpfung des Gelenkexsudates der kranken Tiere.

Ähnliche Kokkenbefunde sind von zahlreichen anderen Autoren mitgeteilt worden. Es seien nur noch die Angaben von *Meyer* erwähnt, der bei der kulturellen Untersuchung des Mandelbelages in frischen Fällen von Gelenkrheumatismus regelmäßig Kokken fand, die bei Tieren Exsudate der Gelenke und serösen Häute verursachten und sich dadurch deutlich von Kokken unterschieden, die z. B. von den Tonsillen Gesunder oder an nichtrheumatischen Rachenaffektionen Leidender isoliert waren.

Daß die bei Gelenkrheumatismus gefundenen Kokken als spezifische Erreger dieser Krankheit anzusehen sind, ist trotz der tatsächlich nachgewiesenen Affinität zu den Gelenken, die im Tierversuch zutage tritt, nicht bewiesen. Es ist auch recht fraglich, ob die einzelnen oben genannten Autoren die gleichen Kokken in den Händen hatten. Die Anordnung zu Diplokokken wird nur stellenweise hervorgehoben, doch wird meist betont, daß die Gebilde von den gewöhnlichen Streptokokken verschieden seien. Wir haben früher erwähnt, daß sich die einzelnen Streptokokkenstämme je nach ihrer Virulenz und nach den Bedingungen, die sie für ihre Weiterverbreitung im infizierten Organismus vorfinden, in biologischer Beziehung unter Umständen sehr verschieden verhalten können, daß wir aber daraus keinesfalls auf eine Vielheit der Streptokokkenarten schließen dürfen.

Daß durch Streptokokken, die im Blute kreisen, exsudative Veränderungen an den Gelenken und ebenso an den Herzklappen hervorgerufen werden können, läßt sich nicht bestreiten. Aber wir sind durch solche Befunde absolut nicht berechtigt, Streptokokken als die alleinigen und spezifischen Erreger des Gelenkrheumatismus hinzustellen. Ähnliche Krankheitserscheinungen können unter Umständen auch, wie einwandfrei festgestellt wurde, durch Pneumokokken, Meningokokken, Friedländerbazillen usw. zustande kommen. Im übrigen sind diese Befunde viel zu selten, um als ausreichende Stütze für die ätiologische Bedeutung der Streptokokken in solchen Fällen zu dienen. In der Mehrzahl der Fälle wird ebenso der Erguß der kranken Gelenke völlig steril befunden wie auch das Blut, in dem doch nach dem Krankheitsbilde die Erreger während des Höhestadiums sicher angetroffen werden müßten.

Wir müssen also auch bezüglich der Ätiologie des Gelenkrheumatismus zugeben, daß alle zur Feststellung eines bestimmten Erregers unternommenen Bemühungen bisher vergeblich waren. Die therapeutischen Leistungen der Streptokokkensera bei Gelenkrheumatismus, die von *Menzer* u. a. gerühmt werden, können auch hier nicht als Beweis für die ätiologische Bedeutung der Streptokokken verwertet werden. Wir haben es, in gleicher Weise wie beim Scharlach, anscheinend mit der Beeinflussung einer Streptokokkenmischinfektion durch das Serum zu tun. Denn Streptokokken dringen, ebenso wie bei Scharlach, Pocken, Diphtherie usw., sehr häufig von den Mandeln, die als Eintrittspforten der Erreger gelten müssen, mit den spezifischen Erregern zusammen in den Körper ein.

Beri-Beri.

Beri-Beri, von den Japanern als Kakkekrankheit bezeichnet, ist vor allem in Asien, in geringerer Ausdehnung auch im tropischen Afrika und Amerika verbreitet und teils durch neuritische und neurotrophische Störungen an den peripherischen Nerven der Gliedmaßen, teils durch Schädigungen der Herznerven und des Vagus charakterisiert.

Scheube unterscheidet vom klinischen Standpunkte 4 Formen der Beri-Beri. Die rudimentäre Form, bei welcher Herzklopfen, Ameisenkriebeln, Störungen der Sensibilität und der motorischen Funktionen

sowie leichte Ödeme an den Beinen bestehen, führt zur Heilung oder geht in die atrophische oder die hydropische Beri-Beri über. Bei der atrophischen Form überwiegen die Muskelatrophien, die übrigens nie zur völligen Paralyse der Muskeln führen. Die Sensibilität der Haut ist herabgesetzt. Zirkulationsstörungen sind vorhanden, erreichen aber nie die Ausdehnung wie bei der hydropischen Beri-Beri. Bei dieser bestehen Herzbeklemmung und funktionelle Geräusche. Es sind starke Ödeme vorhanden, deren Ausdehnung mit der Zu- oder Abnahme der Herztätigkeit fällt und steigt. Die hydropische Form geht sehr häufig in die atrophische über. Die akute perniziöse oder kardiale Form der Beri-Beri schließlich setzt plötzlich ein und bedingt bedrohliche Erscheinungen seitens des Herzens, das in heftigste frequente Palpitationen gerät. Es tritt enorme Herzdilatation und oft in wenigen Stunden der Tod im Kollaps ein. Bei den drei ersten, chronisch verlaufenden Formen kommen zu Anfang und in den späteren Krankheitsstadien häufig Fieberbewegungen vor.

Bei den an Beri-Beri Gestorbenen findet man neben Blutungen hauptsächlich Veränderungen an den Nerven und Muskeln, aber auch an der Leber (Muskatnußleber). Die histologische Untersuchung der befallenen peripherischen Nerven zeigt, daß die entzündlichen Erscheinungen hinter den degenerativen Prozessen weit zurückstehen. Nach den Untersuchungen *Dürcks* sind die Veränderungen charakterisiert durch eine von der Peripherie gegen das Zentrum zu fortschreitende Faserdegeneration mit Umwandlung der nervösen Substanz in ein leitungsunfähiges Gewebe, die entweder isoliert und auf wenige Fasern oder Stränge beschränkt bleiben kann oder von allen Seiten her gleichzeitig und gleichmäßig den großen Hauptstämmen, den Plexus und den Zentren zustrebt. Die gelähmten willkürlichen Muskeln zeigen Schwund der kontraktilen Fasern und eine oft ganz enorme Vermehrung der Muskelkerne. Im Rückenmark finden sich, je nach der Dauer der Erkrankung, alle Stufen von geringen bis zu den schwersten Strukturveränderungen in einzelnen Ganglienzellengruppen (Vorderhörner und *Clarke*sche Säulen) und zur vollständigen Sklerose der *Goll*schen und *Burdach*schen Stränge. Die Veränderungen haben eine große Ähnlichkeit mit den bei der Akoholneuritis vorkommenden Befunden. Es deutet vieles darauf hin, daß sie durch Giftwirkungen bedingt sind.

Die einzelnen Länder und Gebiete, in denen die Krankheit herrscht, weisen sehr verschiedene Morbiditäts- und Mortalitätsziffern an Beri-Beri auf. In Hongkong betrug die Sterblichkeit im Durchschnitt von 10 Jahren 48·6%, in Gefängnissen und ähnlichen Anstalten werden stellenweise noch wesentlich höhere Mortalitätsziffern beobachtet.

Nocht hat darauf hingewiesen, daß unter der Bemannung von Segelschiffen, die sehr oft auf langdauernden Genuß von Konserven angewiesen ist, beri-beriähnliche Krankheitserscheinungen nicht selten vorkommen und in ähnlicher Weise wie der Skorbut, mit dem sie ätiologisch große Ähnlichkeit haben, durch Zufuhr frischen Gemüses behoben werden. Ob es sich in diesen Fällen von sogenannter „Segelschiff-Beri-Beri“ um echte Beri-Beri handelt, ist noch nicht sicher erwiesen.

Die Ätiologie der Beri-Beri ist noch dunkel. Einige Autoren nehmen an, daß verschiedene Ursachen das typische Bild der Krankheit erzeugen können, und unterscheiden namentlich eine infektiöse Polyneuritis vor der alimentären. Ob eine solche Trennung berechtigt ist, steht dahin.

Daß es sich um eine Infektionskrankheit handelt, wurde aus zahlreichen Beobachtungen in einzelnen Krankenhäusern, bei Truppen usw. geschlossen, in denen sich an erste Erkrankungsfälle in der Umgebung der Kranken bald weitere Fälle anschlossen und sonstige Entstehungsursachen, wie z. B. schlechte Ernährung, anscheinend auszuschließen waren. Desinfektionsmaßnahmen erwiesen sich fast stets als wirkungslos. Dagegen ließen sich durch rechtzeitige Isolierung der Patienten weitere Erkrankungen verhüten. Faktoren, welche die allgemeine Widerstandsfähigkeit des Körpers schwächen, wie Infektionskrankheiten, ungesunde Unterkunft, Alkoholismus, dauernde Internierung, Einflüsse sonstiger Krankheiten und des Klimas, Strapazen, namentlich aber schlechte und einseitige Ernährung, bedingen eine besondere Disposition. Vorwiegend erkranken Leute der ärmeren und schwer arbeitenden Bevölkerung, während die Angehörigen der wohlhabenderen Kreise weniger befallen werden.

Der überall festgestellte Einfluß einer einseitigen Ernährung hat andrerseits Veranlassung gegeben, die Ursache der Beri-Beri ausschließlich in der Art der Beköstigung zu suchen (s. u.). Die Ansicht, daß die tropische Beri-Beri durch ein infektiöses Agens hervorgerufen wird, wird aber auf Grund der erwähnten epidemiologischen Erfahrungen von manchen Forschern auch jetzt noch aufrecht erhalten. Sie würde ja die Bedeutung unzweckmäßiger und einseitiger Ernährung ebensowenig ausschließen wie die Annahme, daß es neben der echten infektiösen Beri-Beri noch eine dieser sehr ähnliche Krankheitsform mit einer auf Ernährungsstörungen infolge toxischer Affekte beruhenden Ätiologie gibt. Die Art und Weise, wie die Infektion zustande kommen soll, ist allerdings noch völlig unklar. Während einige Autoren annehmen, daß das Virus im Magendarmkanal seinen Sitz habe, vertritt *Glogner*, der bei der Mehrzahl der Fälle ein Ödem der Unterschenkel (prätibiales Ödem) feststellte, die Ansicht, daß kleine Verletzungen der Haut der Füße die Eintrittspforte der Erreger bilden.

Alle Bemühungen, einen spezifischen Krankheitserreger zu entdecken, waren bisher ergebnislos.

Auch hier wurden vielfach Kokken als Erreger proklamiert, aber bei Nachprüfungen als solche niemals allgemein anerkannt. Häufiger waren es malariaähnliche Blutparasiten, die von ihren Entdeckern mit mehr oder weniger großer Sicherheit als das spezifische Virus dieser Krankheit angesehen wurden. Derartige Gebilde will z. B. *Glogner* in vielen Fällen in dem durch Punktion gewonnenen Milzsaft nachgewiesen haben. *Voorthuis* sah bei der Untersuchung von 60 Beri-Beri-Fällen regelmäßig Blutparasiten, die nur ausnahmsweise innerhalb der roten Blutkörperchen lagen und auch in ganz fieberfreien Intervallen der Krankheit im Blute kreisten. *Fajardo* beschrieb ein Hämosporidium, das er bei 86% seiner Fälle nachweisen konnte. Es führte Pigment, lag teils innerhalb, teils außerhalb der Blutkörperchen und zeigte häufig auch amöboide Formen.

Alle diese Befunde sind bisher in größerem Umfange nicht bestätigt worden. Wir müssen daher zur Zeit die ätiologische Bedeutung bestimmter Mikroorganismen für Beri-Beri verneinen.

Der Infektionstheorie steht die Hypothese der alimentären Entstehung der Krankheit gegenüber.

Schon lange Zeit hat eine große Anzahl von Forschern die Ernährung mit schlechtem Reis für den Eintritt des Leidens verantwortlich gemacht. Eine wesentliche Stütze fand diese Annahme in den Ergebnissen der Tierversuche, die *v. Eyckmann*, *Axel Holst*, *Schaumann* u. a. anstellten. Durch ausschließliche Ernährung mit

enthülstem und poliertem Reis oder Mais ließen sich bei Hühnern, Tauben, Kaninchen und Meerschweinchen Krankheitsbilder erzeugen, die denen der Beri-Beri sehr ähnlich waren. Nach *Schaumann* ist es der Mangel der Nahrung an Phosphorsäure und Nukleoproteiden, der die Krankheit erzeugt. Dieser Autor konnte die beri-beriartigen Erscheinungen, die er bei Tieren durch langdauernde Reisfütterung hervorrief, durch spätere Zufuhr von getrockneter Hefe, Weizenkleie oder Kat-jang-idju-Bohnen heilen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in vielen Nahrungsmitteln, die derartige Krankheitszustände erzeugen, die Nukleoproteide durch Schimmel- und Spaltpilze, deren Phosphorbedürfnis ja im allgemeinen groß ist, zersetzt werden.

Nach den Untersuchungen von *Funk* sind es die „Vitamine", deren längeres Fehlen in der Nahrung die Krankheit hervorruft, und deren Verabreichung sehr schnell zu einer Heilung führt. Es handelt sich um bestimmte organisch-chemische Stoffe, die *Funk* durch besondere Verfahren aus Extrakten von Reis, Kleie und Hafer in ziemlich reinem Zustand darstellen konnte und die als Muttersubstanz vorwiegend anscheinend Nukleinsäure und deren Verbindungen enthalten. Die Vitamine sind als lebenswichtige Nahrungsbestandteile heute allseits erkannt. Der Körper kann sie nicht aufbauen, sondern muß sie aus pflanzlichen Produkten ergänzen. Fehlen sie in der Nahrung oder sind sie in zu geringer Menge in ihr enthalten, so tritt ein Komplex von Stoffwechselstörungen auf, die von *Funk* als „Avitaminosen" bezeichnet werden. Außer der Beri-Beri-Krankheit werden diesen Avitaminosen zugerechnet Skorbut, Pellagra, *Barlow*sche Krankheit und vielleicht Sprue, Rachitis, Spasmophilie usw. Bei dem Schälen und Polieren des Reis, auch durch zu langes Kochen oder Wässern oder langes Lagern werden die Vitamine zerstört. Die Bedeutung des Vitaminmangels für die Entstehung der Beri-Beri wurde auch bei einer Abstimmung in der tropenhygienischen Sektion des internationalen medizinischen Kongresses zu London im Jahre 1913 allgemein anerkannt.

Noch weniger geklärt als die Ursache der Beri-Beri ist die Ätiologie der ihr in vielem nahestehenden

Pellagra.

Die Pellagra ist eine Krankheit, die unter der ärmeren ländlichen Bevölkerung der vorzugsweise Mais bauenden Länder besonders im Frühjahr in großer Ausdehnung auftritt. Klinisch ist sie durch zunehmende gastrointestinale und nervöse Intoxikationserscheinungen und ein charakteristisches Exanthem der freien Hautflächen gekennzeichnet. Ihr Verlauf ist meist chronisch.

Die Ätiologie der Krankheit ist noch strittig. Manche Autoren bekennen sich zu der schon in früheren Zeiten vielfach vertretenen Ansicht, daß die Pellagra eine eigenartige Infektionskrankheit sei. Diese Annahme wurde auf Grund epidemiologischer Betrachtungen namentlich von *Sambon* (seit 1905) und amerikanischen Forschern vertreten, die unter anderem besonders darauf hinwiesen, daß es in den befallenen Ländern trotz gleicher Lebensweise der Bewohner ganz bestimmte Gebiete gibt, in denen die Krankheit endemisch in größerem Umfange herrscht. Der noch unbekannte Erreger sollte durch Simulien, andere Fliegen (z. B. Stomoxys) oder auch Mücken übertragen werden. *Hunter* will einen Affen durch den Stich von Simulien mit Pellagra infiziert haben. *Harris* soll das gleiche gelungen sein, als er Organe eines Pellagrakranken durch Berkefeldfilter filtrierte und das Filtrat Affen einspritzte. Eigenartige Zelleinschlüsse, die *Babes, Low* u. a. in der Haut oder im Blut Pellagrakranker festgestellt haben, würden, wenn solche Befunde bestätigt werden sollten, ebenfalls dafür sprechen, daß vielleicht ein filtrierbares Virus anzunehmen ist.

Von den meisten Forschern wird jetzt aber die einseitige Maisnahrung als Ursache angenommen oder die Wirkung von schlechtem, durch toxinbildende Pilze oder Bakterien verunreinigtem Mais. Namentlich in Italien wurden durch eine von der Regierung eingesetzte, von *Lustig* geleitete Pellagraforschungskommission die Anschauungen *Sambons* widerlegt *(Rondoni).* Auch in den englischsprechenden Ländern ist durch die Arbeiten von *Goldberger*, *Chittenden* sowie *Mc. Collum* und seinen Mitarbeitern die Ernährungstheorie wieder sehr gestützt worden. *Raubitschek, Lode* u. a. führen die Entstehung der schweren Pellagraexantheme auf photodynamische Wirkungen sensibilisierender Lipoidsubstanzen im Mais zurück, weil sie experimentell zeigen konnten, daß Mäuse, die ausschließlich mit Mais gefüttert wurden, im Dunkeln gesund blieben, aber pellagroide Krankheitserscheinungen boten, wenn sie längere Zeit der Sonne ausgesetzt wurden.

Skorbut.

Affanassieff beschrieb einen Kapselkokkus, den er im Eiter bei 9—10 Skorbutfällen fand und als spezifischen Erreger ansah, weil er bei Kaninchen „manchmal recht bedeutende“ Blutungen im Unterhautbindegewebe hervorrief. Andere Autoren glaubten in Bakterien, die offenbar zur Gruppe der Erreger der hämorrhagischen Septikämie gehörten, das spezifische Virus gefunden zu haben. Bestätigungen dieser Befunde stehen noch aus, sodaß man zu einem abschließenden Urteil keineswegs beberechtigt ist.

Ob der Skorbut überhaupt eine Infektionskrankheit ist, muß als sehr zweifelhaft bezeichnet werden. Nur wenige Forscher halten heute noch an der Möglichkeit einer infektiösen Entstehung fest. Anscheinend ist auch diese Krankheit den Avitaminosen zuzurechnen.

Literatur.

Anderson und *Goldberger,* Public Health Reports, 1911. — Journ. of the americ. med. assoc., 1911.
Canon und *Pielicke,* Über einen Bazillus im Blute von Masernkranken. Berliner klin. Wochenschr., 1893.
Zlatogoroff, Zur Mikrobiologie der Masern. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 37, 1904.
Zeiss, Die experimentelle Masernübertragung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 20, 1921.
Blake und *Trask,* Journ. of experim. med., Bd. 33, 1921.
Degkwitz, Über Versuche mit Masernrekonvaleszentenserum. Zeitschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 25 u. 27, 1920. — Deutsche med. Wochenschr., 1922.
Slawyk, Bakteriologische Blutbefunde bei infektiös erkrankten Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., Bd. 3, 1901.
Jochmann, Bakteriologische und anatomische Studien bei Scharlach mit besonderer Berücksichtigung der Blutuntersuchungen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 78.
Bernhardt, Zur Scharlachätiologie. Zentralbl. f. Bakt., Referate, Bd. 50 (Beiheft), 1911.
Duval, Die Protozoen des Scharlachfiebers. *Virchows* Archiv, Bd. 179.
Landsteiner, Levaditi, Prasek, Compt. rend. de la soc. de Biologie, Bd. 70, 1911.
Cantacuzène, Compt. rend. de la soc. de Biologie, Bd. 70 u. 71, 1911.
Döhle, Leukozyteneinschlüsse bei Scharlach. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 61, 1911 und Bd. 65, 1912.
Hoeppli, Untersuchungen über Scharlach. Experimentelle Erzeugung von Leukozyteneinschlüssen. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 87, 1921.

Brüning, Zur Frage der Exantheme im Kindesalter. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1920.
Korentschewsky, Zur Bakteriologie der Parotitis epidemica. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1897.
Wollstein. Studies on Experimental Parotitis. Journal of Experim. Med., 1918.
Granata, Sulla etiologia degli orrechioni da virus filtrabile. Cagliari 1908.
Freimuth und *Petruschky*, Fall von Diphtherie-Noma. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
Passini und *Leiner*, Über einen Fall von Noma faciei. Wiener klin. Wochenschr., 1899.
Pawlowsky, Über die Ätiologie der Noma. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 85.
Pick, Zur Ätiologie der Impetigo und der Conjunctivitis eczematosa. Münchener med. Wochenschr., 1912.
Menzer, Die Ätiologie des Gelenkrheumatismus. Bibliothek von *Coler*. Bd. 13. Berlin, A. Hirschwald; 1902.
Meyer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 46.
Funk, Fortschritte der experimentellen Beri-Beri-Forschung. Münchener med. Wochenschr., 1913. — Ergebn. d. Phys., 1913.
Schaumann, Beiträge zur Ätiologie der Beri-Beri. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Beiheft 6, 1909 und Beiheft 6, 1914.
Nocht, Über Segelschiff-Beri-Beri. *Robert Koch*-Festschrift. Jena. G. Fischer, 1903. — Beri-Beri. *Eulenburgs* Real-Enzyklopädie, 4. Aufl., 1907. — Verhandl. d. Internat. med. Kongresses, London 1913.
Strong und *Crowell*. The etiology of beri-beri. Bull. path. exot., 1913.
Castellani und *Chalmers*, Pellagra. Manual of trop. med., 2. Aufl., 1913.
Harris, The experim. production of pellagra in the monkey by a *Berkefeld* filtrate derived from human lesions. Journ. of americ. med. ass., Bd. 60, 1913.
Martini, Pellagraforschung und die Simulientheorie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 18, Beiheft 5, 1913.
Salle und *Rosenberg*, Über Skorbut. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde Bd. 19. 1921.
V. Schilling, Tropenkrankheiten. Handbuch von *Kraus* und *Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, Bd. 2, 1915.

72. VORLESUNG.

Bedeutung der Fadenpilze und Sproßpilze.

Erkrankungen durch Faden-(Schimmel-)pilze.

Die Fadenpilze (Hyphomyzeten oder Eumyzeten), vielfach auch als Schimmelpilze im weiteren Sinne bezeichnet, sind chlorophyllfreie niederste Pflanzen, die in der Natur außerordentlich weit verbreitet, vielfach saprophytisch auf totem organischen Material vorkommen. Sie sind überaus anspruchslos, denn sie wachsen auch bei Gegenwart von sehr wenig Nährmaterial und bei minimalem Wassergehalt. Fadenpilze kommen parasitisch auch bei lebenden Pflanzen und Tieren vor und verursachen zum Teil krankhafte Veränderungen, so der Brandpilz, der Mutterkornpilz, der Rostpilz des Getreides, die Muskardine der Seidenraupen. In der menschlichen Pathologie spielen sie hauptsächlich als Erreger von Hautkrankheiten eine Rolle.

Allgemeine morphologische Charaktere.

Die **Fadenpilze** sind große Zellen von 2—10 μ im Querdurchmesser, die zu langen Fäden auswachsen. Sie haben wie alle Pflanzenzellen eine deutliche, doppelt konturierte, zellulosehaltige Membran, innerhalb deren das Protoplasma liegt. Dieses enthält bei vielen Arten Pigmentkörnchen, Vakuolen, Fetttröpfchen, aber niemals Amylumkörnchen. Die Frage des Kernes ist insofern noch umstritten, als es nur bei wenigen Arten gelungen ist, einen ähnlich differenzierten Kern nachzuweisen, wie wir ihn bei den Zellen der übrigen Pflanzen und der Protozoen finden. Durch einseitiges Längenwachstum der Zellen kommt es zu Faden- oder Hyphenbildung. Es entsteht ein weit verzweigtes Fadengewirr, Thallus genannt, innerhalb dessen man einzelne, durch Querwände geteilte Glieder unterscheiden kann. Vor Beginn der Fruktifikation besteht das gesamte Myzel aus einer einzigen Zelle, die keinerlei Querteilung, dafür aber Astbildung und Brückenbildung zwischen den einzelnen Fäden aufweist. Die Fäden differenzieren sich nach ihrer Funktion in die der Ernährung dienenden und die zur Fortpflanzung bestimmten Hyphen. Man bezeichnet die ersteren als Fadenmyzelien oder Mutterböden, während die letzteren Fruchthyphen genannt werden. An den Fruchthyphen befinden sich die der Arterhaltung dienenden Sporen, die mit einer sehr derben Membran versehen und daher sehr gut gegen äußere Einflüsse, namentlich gegen Austrocknung ge-

schützt sind. Werden Sporen auf ein geeignetes Nährmedium gebracht, so wachsen sie zu länglichen Zellen, den sog. Keimschläuchen, aus. durch deren Vermehrung wiederum verästelte Pilzfäden mit neuen Myzelien entstehen. Bei manchen Fadenpilzen entwickeln sich aus den Sporen keine Myzelien, sondern nur Sprossen, ähnlich wie bei den Hefezellen, und aus den Sprossen Tochtersprossen, die dann zusammen einen Verband, das sog. Sproßmyzel, bilden. Bei manchen Arten, den Monilien und Oidien, kommt neben Sproßmyzel auch Fadenmyzel vor.

Beim Wachstum können die Fadenpilze in die Nährmedien, auf denen sie schmarotzen, tief eindringen und dabei nicht selten große Widerstände, z. B. Zellwände lebender Pflanzen, durchbohren und das Innere der Zellen durchwachsen. Bei dieser Energieentfaltung werden sie durch besondere Organe, die Kletter- und Haftvorrichtungen unterstützt. Die Kletterorgane stellen gekrümmt verlaufende Fäden (Stolone) dar, die an den Berührungsstellen des Nährbodens ein Fadengeflecht bilden, das mit Wurzeln verglichen werden kann. Die Haftorgane sind Ausstülpungen des Protoplasmas und werden, da sie auch Nahrungszwecken dienen, auch Saugorgane oder Haustorien genannt.

Die Myzelfäden sind bei manchen Arten nur locker miteinander verschlungen, bei anderen aber verfilzt und zu einer festen Haut, der Myzelhaut, verbunden. Bei manchen Schimmelpilzen kommt es sogar zur Entstehung von knollenartigen Gebilden mit Mark- und Rindenschicht. Derartige Myzelien werden auch als Sklerotien bezeichnet.

Fruktifikation.

Die Fruktifikation ist entweder — bei den niederen oder algenähnlichen Schimmelpilzen — eine geschlechtliche durch Bildung von Oosporen und Zygosporen oder — bei den höher organisierten Arten — eine ungeschlechtliche durch Sporenbildung. Die Art der Sporenbildung ist verschieden und nebst der kulturellen Eigenart das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Pilzarten. Die Sporen entstehen entweder endogen, d. h. im Innern der Myzelfäden — Endosporen —, oder sie sind Ausstülpungen der Fruchtträger — Ektosporen oder Konidien.

Die Bildung der Endosporen findet in den sog. Sporangien statt, besonderen, für die Entwicklung der Sporen ausgebildeten Zellen. Es kommt zu einer Verdickung der Endzelle eines Fruchtfadens und, sobald diese ein bestimmtes Stadium erreicht hat, durch Teilung zu einer Abgrenzung einzelner kleinerer Kugeln im Protoplasma, die nun Endosporen oder Gonidien genannt werden. Die sporenhaltige Zelle nennt man Askus oder Sporangium.

Die Bildung der sog. Konidien erfolgt an den Endgliedern der Fruchtfäden durch Abschnürung, verbunden mit Querteilung besonderer Träger für die Sporen. Die an dünnen Stielen sitzenden Konidienträger werden als Sterigmen bezeichnet. Sehr ähnlich der Konidienbildung ist die Entstehung der sog. Oidien, wobei die Fruchtfäden zerfallen und so die Sporen liefern. Von Chlamydosporen spricht man. wenn sich Verdickungen an den Myzelfäden bilden, die als spindelförmige Gebilde unter Zugrundegehen der Verbindungsstücke der Hyphen frei werden.

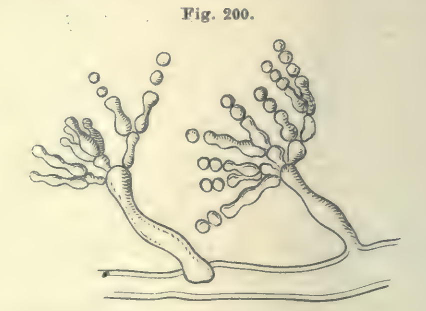
Züchtung.

Die Kultur der Fadenpilze gelingt fast nur bei Gegenwart von freiem Sauerstoff. Die Wachstumstemperatur liegt zwischen 0 und 37° C. Sie gedeihen am besten bei leicht saurer Reaktion des Nährbodens. Aber

auch auf Medien mit alkalischer oder stark saurer Reaktion und auf einem wasserarmen Nährboden kann ein üppiges Wachstum erfolgen.

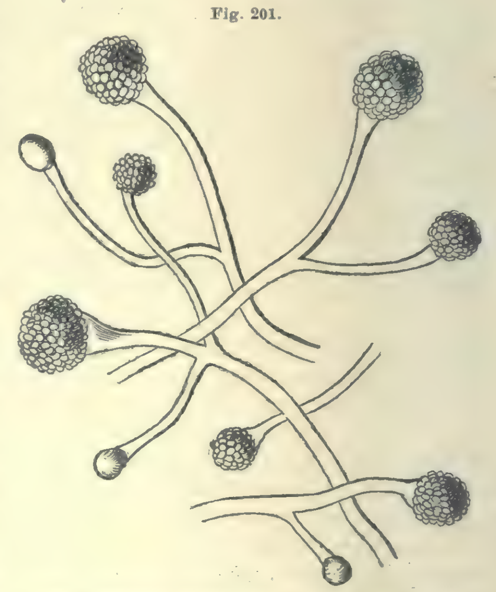
Untersuchung. Zur **Untersuchung** ist zunächst das ungefärbte Präparat (hängender Tropfen) heranzuziehen. Man überträgt kleine Mengen des pilzhaltigen Materials in Wasser, dem zur Hälfte Glyzerin zugesetzt werden muß, weil sich die Schimmelpilze in reinem Wasser schlecht verteilen. Zunächst orientiert man sich mit Hilfe einer schwachen Vergrößerung des Mikroskops über die Anordnung des Myzels, der Fruchthyphen und der Sporen und prüft dann die feineren Einzelheiten mit einem stärkeren Trockensystem. Zur Herstellung gefärbter Präparate eignen sich besonders die *Gram*-Färbung und die *Weigert*sche Fibrinfärbungsmethode. Für pilzhaltige Gewebe ist in vielen Fällen eine Vorbehandlung mit einer schwachen Antiforminlösung empfehlenswert.

Fig. 200.



Konidienbildung mit Sterigmen. (Nach *Plaut.*)

Fig. 201.



Mucor racemosus. Sporangienbildung. (Nach *Plaut.*)

Pathogenität. Als pathogene Vertreter der Fadenpilze sind besonders wichtig die **Erreger des Favus**, der **Trichophytie**, der **Mikrosporie**, der **Pityriasis versicolor**, des **Soor** und der **Sporotrichose**. Auch **Schimmelpilze im engeren Sinne** — Aspergillazeen und Mukorazeen — können unter Umständen Krankheitsprozesse bedingen.

Die Aspergillusarten unterscheiden sich in Kulturen von den Mukorarten (Taf. **109**, *Fig. 1 u. 2*) dadurch, daß die Sporen durch Bildung von Konidien (Fig. 200) hervorgebracht werden, während die Mukorarten Sporangien bilden (Fig. 201). Die Konidien werden häufig von kurzen Stielen, sog. Sterigmen, getragen. Die Endzelle der Hyphen, an der sich die Sterigmen ansetzen, pflegt dabei stark verdickt zu sein. Bei den Oidiumarten fehlen sowohl Sterigmen wie verdickte Endzellen, die Sporen werden durch Zerfall der Fäden frei. In künstlichen Kulturen pathogener Schimmelpilze und ebenso auf der unreinen Haut finden sich viele Involutions- und Degenerationsformen, die die ältesten Individuen repräsentieren und oft sehr bizarr sind, z. B. große Blasen etc. darstellen.

Die bei Favus, Herpes tonsurans und Pityriasis versicolor gefundenen Pilze, Achorion Schönleinii, Trichophyton tonsurans und Mikrosporon furfur, weisen verhältnismäßig geringe Unterschiede auf. Zudem kommt es, worauf schon seit längerer Zeit namentlich *Plaut* aufmerksam gemacht hat, zur Bildung von zahlreichen Varietäten bei diesen Pilzen. Da die letzteren wenig charakteristische Merkmale bieten, ist eine so präzise Trennung und Beschreibung der einzelnen Arten, wie wir sie für pathogene Bakterien und pathogene Protozoen in den früheren Kapiteln dieses Buches gegeben haben, bei diesen Pilzen nicht möglich. Wir müssen uns deshalb auf die Besprechung der wichtigsten Punkte beschränken und Leser, die sich auch über die weniger konstanten Eigenschaften der einzelnen Pilze näher orientieren oder die verschiedenen Arten genauer bestimmen wollen, auf Spezialwerke verweisen.

Favus.

Der Favus, auch Tinea favosa oder Erbgrind genannt, ist eine Hautkrankheit, die vorwiegend die behaarten Stellen des Körpers, namentlich die Kopfhaut, befällt, sich gelegentlich aber auch über den ganzen Körper verbreitet. Favus kommt bei Menschen und Tieren, unter letzteren namentlich bei Mäusen, Katzen und Hunden, seltener bei Pferden und Eseln vor. Die Krankheit ist ansteckend und wird durch Berührung von Mensch zu Mensch, aber sehr häufig auch vom Tier auf den Menschen übertragen. Auch an den Nägeln kommt es gelegentlich zu Einwanderungen des Pilzes. Die Nägel weisen Einlagerungen auf oder sind in toto verdickt.

Achorion Schönleinii.

Als Erreger des Favus des Menschen wurde im Jahre 1839 von *Schönlein* der nach ihm von *Remak* **Achorion Schönleinii** benannte Schimmelpilz entdeckt. *Remak* infizierte sich selbst mit Erfolg durch Übertragung der Kultur. 1830 stellte *Bennet* den Mäusefavus fest. *St. Cyr* beobachtete zuerst Favus bei Katzen, Hunden und Kaninchen.

Die schwefelgelben, grauen oder weißen Schuppen und Borken der Haut, die den Krankheitsprozeß charakterisieren, bestehen aus Pilzen und gruppieren sich meist um ein Haar. Entfernt man dieses, so hängt an ihm eine kleine Hautschuppe, die wegen ihrer Gestalt Skutulum (= Schüsselchen) genannt wird. Das Skutulum ist häufig von einem Haar durchbohrt, hat eine charakteristisch schwefel- oder strohgelbe Farbe *(Lesser)* und enthält eine Reinkultur des Favuspilzes, die auch die Haare ganz durchwachsen kann. Das Myzel liegt am Rande der Schuppen, während die Sporen sich in der Mitte ansammeln. Wenn man ein solches Hautschüppchen untersuchen will, bringt man es am besten in 10—15proz. Natronlauge, weil in dieser die Pilzelemente von den gequollenen Zellen besser differenziert werden können. Recht charakteristische Bilder erhält man, wenn man ein Schüppchen, an einem Deckglas haftend, in eine kleine feuchte Kammer (hohlgeschliffener Objektträger) bringt. Von dem Schüppchen wachsen in 18—24 Stunden nach allen Seiten die Fruchthyphen aus, die von zahlreichen Sporen umgeben sind (Fig. 202).

Der Pilz läßt sich verhältnismäßig leicht züchten, besonders wenn man ihn auf stickstoffreiche Nährböden bringt und bei Körpertemperatur hält. Er wächst auch bei niederer Temperatur auf Gelatine und verflüssigt diese. Auf Agar bilden sich weiße Kolonien mit Myzel und Sporen. *Grawitz* wies nach, daß die früher mit dem Trichophyton identifizierten Pilze sich von den Erregern des Herpes tonsurans auch in Kulturen unterscheiden.

Zur Gewinnung der Reinkulturen des Pilzes empfiehlt es sich, Teile der mit sterilem Quarzsand verriebenen Skutula im neutralem Agar zu verteilen, der zu Platten gegossen wird. Von den nach 48 Stunden entwickelten Einzelkolonien wird eine kleine Menge abgeimpft und auf einen von *Sabouraud* angegebenen Nährboden übertragen, der auf 100 *ccm* destillierten Wassers 4·0 Maltose, 2·0 Pepton und 1·5 Fucus crispus enthält. Auf diesem Nährboden läßt sich der radiär gefaltete „Menschenfavuspilz" durch seine gelblich-wachsartige Farbe („Wachstypus") von dem „Mäusefavus", der ein hohes weißes oder rötliches Luftmyzel hat („Flaumtypus"), unterscheiden.

Der Pilz ist gegenüber Erwärmung, chemischen Desinfektionsmitteln, schwefliger Säure, Alkohol, ätherischen Ölen usw. sehr wenig

Fig. 202.



Favus-Skutulum, in feuchter Kammer gehalten. (Nach *Plaut.*)

resistent. Daß er als Saprophyt vorkommt, ist bisher nicht sicher nachgewiesen.

Es gibt eine große Anzahl von Varietäten des Favuspilzes, deren Charakteristika aber nicht konstant sind, da sie sich durch Züchtungsverfahren und Übertragung auf verschiedene Tierarten abändern lassen.

Trichophytie.

Krankheitsbild.

Die Trichophytie ist eine Fadenpilzkrankheit, die sich vorwiegend als Haarkrankheit, hauptsächlich am Kopf- und Barthaar entwickelt. Sie tritt entsprechend der häufigsten Ansteckungsart beim Rasieren als sogenannte **Bartflechte** meist im Gesicht und am Hals auf, nicht

selten entstehen aber durch Übertragung der Pilze vom Gesicht aus auch Krankheitsherde an den Händen und den Nägeln.

Bei der oberflächlichen Form, die als **Herpes tonsurans** maculosus, squamosus und vesiculosus bezeichnet wird, bilden sich nach der Schilderung von *Buschke* und *Plaut* mehr oder weniger zahlreiche, anfangs unscheinbare, rote, etwas erhabene, juckende Flächen, die schnell zu entzündlichen schuppenden Kreisen oder Ringen (sogenannten herpetischen Ringen) auswachsen. Beim Zusammenlaufen benachbarter Ringe entstehen guirlandenartige Figuren. Je nach der Heftigkeit der Entzündungsvorgänge ist die Randzone nur gerötet oder mit Bläschen bedeckt. An den Händen hat der Krankheitsprozeß mehr das Aussehen eines Ekzems, doch ist der kreisförmige Bau der Herde auch hier meist deutlich zu erkennen.

Die tiefen Formen der Trichophytie, für die der Name **Sycosis parasitaria** gebräuchlich ist, entstehen durch Infektion der Haarfollikel. Es kommt zu einer multiplen Vereiterung der letzteren mit heftiger Entzündung der ganzen erkrankten Partie. Die Haare der befallenen Gebiete brechen leicht ab und haben einen trockenen, weißlichen, matten Überzug, der staubförmig aufliegt. Später bilden sich Pusteln, knotige Verhärtungen der Haut und tiefe Vereiterungen, bei sehr akutem Verlauf große knollige Geschwülste mit reichlicher eitriger Absonderung aus Fistelöffnungen.

Die Kopf- und Nageltrichophytien sind im Vergleich zur Barttrichophytie sehr selten. Die am Rumpf und an den Extremitäten auftretenden Trichophytien sind meist durch Übertragung bestimmter Varietäten der Pilze von Tieren aus bedingt.

Ätiologie.

Als Erreger der Krankheit wurde im Jahre 1845 von *Gruby* und *Malmsten* ein Pilz entdeckt, der den Namen **Trichophyton tonsurans** erhalten hat. Später stellte sich heraus, daß die Trichophytiepilze eine Gruppe verschiedener Varietäten bilden, die oft nur von Fachgelehrten auf Grund feinerer kultureller Charakteristika zu differenzieren sind. Ein Teil dieser Trichophytiepilze ist tierischen Ursprungs. So kommen z. B. das Trichophyton equinum, granulosnm, radiolatum usw. bei Pferden vor und werden von diesen auf den Menschen übertragen. Andere Arten wieder sind von vornherein als humane Typen zu betrachten. Die animalen Typen trifft man häufiger auf dem Lande, die humanen Typen mehr in den Städten an.

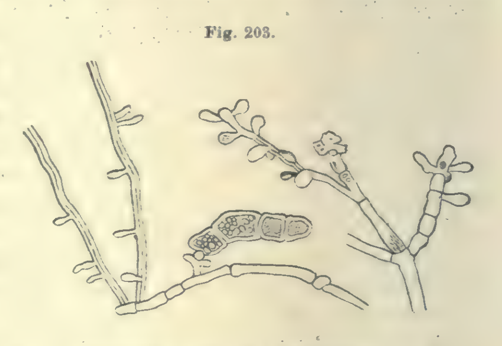
Die Verbreitung der einzelnen Varietäten der Trichophytiepilze ist in den einzelnen Ländern und Städten sehr verschieden. Der große Krieg hat allerdings, wie wir aus den eingehenden Studien *W. Fischers* wissen, eine starke Verschiebung der früheren Verhältnisse mit sich gebracht. Die große Ausbreitung der Trichophytie, die nicht nur im Heere, sondern infolge Einschleppung der Pilze durch Kranke und Beurlaubte auch im Heimatsgebiete während des Krieges auftrat, war zum großen Teil durch Pilzvarietäten bedingt, die in Deutschland früher gar nicht oder nur äußerst selten beobachtet wurden und auf Belgien und Nordfrankreich als Ursprungsgebiet hinwiesen.

Je nach der Sporengröße unterscheidet man großsporige und kleinsporige Trichophytiepilze. Die um die Haarfollikel gelagerten Sporen sind einesteils Ektosporen, andernteils Myzelsporen. Die ersteren sitzen meist an Sterigmen und sind kleiner und runder als die ovalen Sporen, die durch Zerfall der Myzelfäden frei werden. Auch Chlamydosporen kommen vor. Die Myzelien wachsen in der Längs-

richtung in der inneren Wurzelscheide des Haares und dringen auch in die Haarsubstanz selbst ein.

Die Trichophytiepilze lassen sich im Gegensatz zu den Favuspilzen bei 20—24° C ebenso gut kultivieren wie bei Körpertemperatur. Sie wachsen auch auf stickstoffarmen Nährmedien gut, wenn ihnen genügend Kohlehydrate zur Verfügung stehen. Gelatine wird verflüssigt. Auf Agar entstehen sternförmige Kolonien mit vielen langen strahlenförmigen Ausläufern. Das Zentrum ist später kraterförmig vertieft, bei manchen Arten aber auch spitz oder knopfförmig erhaben. Die Oberfläche der Kultur ist oft mehlartig bestäubt, mitunter wird auch ein watteähnliches Luftmyzel gebildet. Die Kolonien nehmen eine gelbe, rötliche, violette, braunrote oder braunschwarze Farbe an.

Fig. 203.



Ektosporenbildung mit Spindelsporen bei Trichophytiepilzen.

Von den eben geschilderten Arten sind die favusähnlichen Trichophytiepilze zu trennen. Diese bilden Kulturen, die den Favuskulturen sehr ähnlich sind und diesen auch biologisch dadurch nahestehen, daß sie auf stickstoffarmen Nährböden, die kein Pepton enthalten, nicht wachsen. Die favusähnlichen Trichophytiepilze werden auch als Kerionpilze bezeichnet, weil durch sie das sog. Kerion Celsi erzeugt wird. Durch Entzündung vieler nahe gelegener Haarfollikel, die

Fig. 204.



Sporenbildung bei dem Trichophytonpilz. Sporenbildung bei dem Mikrosporonpilz.

von den Pilzen durchsetzt sind, entsteht eine kugelförmige Verdickung der Haut, aus der durch feine Kanäle eitriges Sekret abgesondert wird. Das klinische Bild ähnelt der Sycosis parasitaria. Die Kerionpilze wachsen bei 37° C rasch und haben sowohl Myzelsporen wie Ektosporen. Sie bilden schneeweiße Kolonien mit einem protuberanzenähnlichen Strahlenkranz.

Diagnose.

Der Nachweis der Pilze durch das mikroskopische Präparat gelingt bei oberflächlichen Formen der Barttrichophytie leicht in den Hautschuppen und Randhaaren der kreisförmigen Krankheitsherde. Vor der Untersuchung wird das Material in 10proz. Kalilauge oder 30proz. Antiforminlösung aufgehellt. Bei der tiefen Form (Sycosis parasitaria) und bei der Körpertrichophytie sind — bei letzterer in den Hautschuppen — in der Regel nur wenige Pilze vorhanden, sodaß oft nur das Kulturverfahren zum Ziele führt.

Bemerkenswert ist noch, daß bei Trichophytie nach der Einspritzung spezifischer Antigene allergische und immunisatorische Zustandsänderungen des Organismus eintreten, die den analogen Folgeerscheinungen der Tuberkulineinverleibung bei Tuberkulösen völlig entsprechen. Das nach Art der Tuberkulinherstellung aus den Trichophytiepilzen gewonnene Trichophytin *(Bruck, Bloch)* ruft bei kutaner, intrakutaner, subkutaner usw. Einspritzung je nach der Dosis und dem jeweiligen Empfänglichkeitszustand des Kranken nicht nur eine Stichreaktion und Herdreaktion, sondern auch eine Allgemeinreaktion hervor. Letztere besteht in Fieber (bis 40° C und mehr), allgemeiner Abgeschlagenheit, Beteiligung des Lymphdrüsenapparates und in einer polynukleären neutrophilen Leukozytose mit gleichzeitiger Lymphozytenverminderung. Die gleiche Blutveränderung wird übrigens nach den Untersuchungsbefunden von *Miescher* u. a. bei tiefer Trichophytie auch sonst regelmäßig beobachtet. Die Trichophytinreaktion kann außer ihrer therapeutischen Verwertung (s. u.) in der Hand des Geübten bei den tiefen Formen der Krankheit auch diagnostisch wertvolle Dienste leisten. Bei den durch tierische Pilze verursachten Trichophytien kommt es zu einer heftigeren Umstimmung und rascheren Immunisierung, als bei den geringer reagierenden und hinsichtlich der Krankheitsdauer prognostisch ungünstigeren humanen Formen.

Übertragung.

Die **Übertragung** der Trichophytie erfolgt durch Verstreuung der pilzbehafteten Hautschuppen. Die oberflächlichen, stärker schuppenden Trichophytieformen sind deshalb besonders ansteckend. In erster Linie kommt es zur Weiterverbreitung der Pilze in Barbier- und Haarschneidestuben durch Instrumente, Tücher und unsaubere Finger des Personals, in Massenquartieren und Kasernen auch durch gemeinsam benutzte Kleidungs- und Gebrauchsgegenstände, Kopfkissen, Decken, Halsbinden, Wachtmäntel usw.

Prophylaxe und Therapie.

Die **Vorbeugungsmaßnahmen gegen die Weiterverbreitung** der Infektion werden nur dann wirksam sein, wenn es gelingt, möglichst bald alle Erkrankungsfälle bei Menschen und bei Tieren aufzufinden und einer sachgemäßen Behandlung zuzuführen. Durch abschließende Verbände muß der Pilzverstreuung entgegengewirkt werden. Weiterhin ist die strenge ärztliche Überwachung der mit Rasieren und Haarschneiden beschäftigten Personen besonders wichtig. Es ist für regelmäßige sorgfältige Desinfektion der Rasier- und Haarschneideinstrumente (z. B.

durch Abreiben mit Spiritus oder Karbollösung oder durch Einlegen in 5 proz. Wasserstoffsuperoxydlösung) und der Hände des Personals zu sorgen. Rasierpinsel sind zu verbieten, ebenso der gemeinsame Gebrauch von Haarschneidemänteln, Rasiervorstecktüchern und Handtüchern. Wenn nicht Papiertücher für den Einzelgebrauch verfügbar sind, soll sich jeder zum Haarschneiden und Rasieren sein eigenes Handtuch mitbringen oder sich mit seinem Taschentuch abtrocknen. Wenn möglich, soll der Rasierte den Zipfel seines Hand- oder Taschentuches mit 2 proz. denaturiertem Salizylspiritus befeuchten, der vom Barbier vorrätig zu halten ist, und damit ohne vorherige Wasserwaschung das Gesicht abtupfen und den Spiritus verdunsten lassen. Die Barbiere sind über das Aussehen und die Übertragbarkeit der Bartflechte zu belehren und mit strenger Anweisung zu versehen, daß sie Leute mit verdächtigen Krankheitserscheinungen nicht rasieren dürfen.

Die **Behandlung** des Leidens besteht bei den oberflächlichen Formen zunächst in Pinselungen mit Jodtinktur oder 2 proz. Salizylspiritus zwecks Fixierung und Abtötung der oberflächlich sitzenden Pilze. Wenn einige Tage hindurch alle erkrankten Hautbezirke gepinselt sind, geht man zur Anwendung von 3—5 proz. Naphtolvaseline oder 10—20 proz. Schwefelsalbe über. Die Pilzverstreuung ist durch abschließende Verbände zu verhüten. Da auch in den frischen, oberflächlichen Krankheitsherden meist schon die Haare infiziert sind, soll man sie mit der Zilienpinzette von vornherein herausziehen, weil sonst nach anscheinender Heilung Rückfälle auftreten. Bei den tiefen Formen leisten heiße Breiumschläge oder feuchte Umschläge mit essigsaurer Tonerde, Resorzinlösung usw. gute Dienste. Hier ist auch die Behandlung mit Röntgenstrahlen zur Abstoßung der erkrankten Haare und zur Rückbildung der Infiltrate empfehlenswert. Abszesse und größere Vereiterungen sind chirurgisch mit dem Paquelin oder durch Spaltung mit nachfolgender Auskratzung zu behandeln, weil oft im Granulationsgewebe Haarstümpfe als Fremdkörper die Eiterung unterhalten *(Buschke* und *Plaut).* Über die Leistungen der Vakzinetherapie gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander, obwohl die Anwendung des Trichophytins von *Bruck* und ebenso des besonders von *Bloch* empfohlenen polyvalenten Mischpräparates Trichon zahlreiche Fürsprecher gefunden hat.

Eczema marginatum.

Als besondere Krankheiten sind das Eczema marginatum und die Tinea imbricata aufzufassen.

Das **Eczema marginatum** entwickelt sich an bestimmten Prädilektionsstellen, an denen die Haut durch Schweiß oder Sekrete leicht mazeriert wird, in den Kniekehlen und Achselhöhlen, in Hautfalten, z. B. an den Brüsten, am After, an den Genitalien, zwischen den Zehen etc.

Es bilden sich entweder rote, diffus schuppende, runde Herde, die vielfach in der Mitte abheilen und zu guirlandenartigen Figuren anwachsen, oder richtige herpetische Flecke. Der Krankheitsprozeß dehnt sich unter Entzündung und Jucken manchmal schnell über große Teile der Körperoberfläche aus, oft besteht er in milderer Form jahrelang. Das Gesicht wird nie befallen. Der diese Mykose verursachende Pilz, das Epidermophyton inguinale *(Sabouraud),* ist von den anderen Trichophytiepilzen zu differenzieren; in der Kultur treten reichlich kolbige, sehr charakteristische Spindelsporen auf; das Myzel zeigt eine große Neigung zur Entartung *(Plaut).*

Die Anwendung von Bädern und feuchten Umschlägen führt, da die feuchte Wärme die Entwicklung der Pilze begünstigt, in Krankenhäusern mitunter zu einer epidemischen Ausbreitung der Krankheit, die, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt wird, recht lästig werden kann und nur durch Einschränkung der hydrotherapeutischen Behandlungsarten und gründliche Desinfektion der Bade- und Waschräume sowie der Wäsche zu beseitigen ist. Die Behandlung des Leidens deckt sich im allgemeinen mit der der anderen oberflächlichen Hauttrichophytien.

Tinea imbricata.

In tropischen Ländern gibt es verschiedene Hautaffektionen, die dem Eczema marginatum klinisch sehr ähnlich sind und ebenfalls durch besondere Varietäten der Trichophytiepilze verursacht werden. Die am längsten bekannte Form dieser tropischen Mykosen ist die an der Südsee heimische **Tinea imbricata**, über die zuerst *Manson* und *Koch* Näheres berichtet haben. In manchen Ortschaften, z. B. auf Neu-Guinea, ist sie so verbreitet, daß fast alle Bewohner befallen sind. Bei ihr bilden sich auf der Haut, besonders an Rücken, Brust, Bauch und Schultern große, konzentrisch angeordnete Flecken, deren Schuppen sich dachziegelförmig decken. Die behaarte Kopfhaut bleibt frei, überhaupt dringen die Pilze nicht in die Haut ein.

Mikrosporie.

Eine besondere Trichophytieform, die fast nur bei Kindern vorkommt, bei Schülern oft epidemisch auftritt und daher meist „Schülertrichophytie" genannt wird, wird durch einen kleinsporigen Pilz verursacht, der von *Gruby* zu Ehren von *Audouin* **Mikrosporon Audouini** genannt wurde. Auch bei Tieren finden sich Varietäten dieses Pilzes (Mikrosporon equinum, felineum etc.). Die Mikrosporiepilze bilden eine Art Übergang zwischen Favus- und großsporigen Trichophytiepilzen und sind heute von der Mehrzahl der Dermatologen als selbständige Pilze anerkannt, die eine besondere, bei fehlender Behandlung sehr chronische Erkrankung hervorrufen. Diese Krankheit, die Mikrosporie, war zuerst in London und Paris festgestellt, ist aber seither auch an vielen anderen Orten beobachtet und jetzt z. B. in Hamburg nach *Plaut* die häufigste aller Dermatomykosen. Ihre Kontagiosität wird vielfach überschätzt. Mit der Pubertät pflegt die Affektion zu verschwinden. Sie ist auf Erwachsene und auf Tiere wenig oder gar nicht übertragbar.

Die Haare sehen wie mit Asche bestaubt aus. Das wird bedingt durch Hautschuppen und Haarstümpfe, an deren Oberfläche die Sporen der Pilze haften, während die Myzelien das Haar durchwachsen. Die befallenen Hautstellen sind wie bei Herpes tonsurans ringförmig begrenzt, zunächst ohne Entzündungserscheinungen, aber juckend.

Mikrosporon Audouini.

Das Mikrosporon Audouini bildet ein häufig segmentiertes Myzel mit bambusartigen Anschwellungen, aus denen Chlamydosporen entstehen. Außerdem kommen regelmäßig große Mengen von sehr kleinen Ektosporen vor. Das Wachstumsoptimum liegt bei 25° C, bei höheren Temperaturen bilden sich Involutionsformen. Die Sporen sind nicht sehr resistent, sie werden durch die üblichen Desinfektionsmittel in kurzer Zeit getötet. In den abgefallenen Haaren und Schuppen halten sich die Pilze etwa ein Jahr lebensfähig.

Die Reinkulturen der Pilze zeigen ein ziemlich charakteristisches Verhalten: es entsteht nach 1—2 Wochen ein niedriger, sammetartiger Saum mit zentraler Knopfbildung *(Plaut)*, von dem in ziemlich regelmäßigen Abständen radiäre Falten nach der Peripherie der Kolonie gehen.

Das Mikrosporon Audouini weist, wie fast alle pathogenen Schimmelpilze, in der Morphologie der Einzelindividuen und der Kolonien große Pleomorphie auf, die meist durch geringfügige Unterschiede in der Zusammensetzung der Nährböden bedingt wird.

Neben diesem Erreger der typischen Mikrosporie werden nicht selten auch verwandte Pilze, z. B. von Haustieren aus, auf den Menschen übertragen und rufen neben der geschilderten Haarinfektion gewöhnliche, dem Herpes tonsurans

sehr ähnliche Krankheitsprozesse hervor. *Plaut* unterscheidet folgende Arten dieser Pilze:

I. Mikrosporiepilze menschlichen Ursprungs:

1. Mikrosporon Audouini (s. S. 1315).

2. Mikrosporon velveticum. Klinisch und mikroskopisch wie Mikrosporon Audouini. Kultur weißer, trockener und geschlossener als bei letzterem. Auf Tiere nicht übertragbar.

3. Mikrosporon umbonatum. Klinisch und mikroskopisch nicht von Mikrosporon Audouini zu unterscheiden, entwickelt sich sehr langsam und gleicht nach 4 Wochen einem antiken Schwertbuckel, ausgewachsen einer zarten Blumenkrone. Auf Tiere nicht übertragbar.

4. Mikrosporon tardum. Weicht klinisch und mikroskopisch nicht von M. Audouini ab. Zwerghafte Kulturen im Vergleich zu letzterem. Die Kultur ist weniger hoch, der Flaum trockener, kürzer und dichter. Feine, parallel der Nährbodenoberfläche verlaufende Randstrahlen. Auf Tiere nicht übertragbar.

II. Mikrosporiepilze tierischen Ursprungs:

5. Mikrosporon lanosum.

6. Mikrosporon felineum, letzterem nahe verwandt. Kultur ohne Vorsprünge oder Falten, erst grau, später bräunlich. Rapides Wachstum.

7. Mikrosporon equinum. Erzeugt nur flüchtige, kleine Hautherde bei Menschen. Kultur bildet auf Bierwürze einen feuchten, ockerroten Stern mit regelmäßigen Falten.

8. Mikrosporon tomentosum, von *Pelagatti* bei Kopfmikrosporie beobachtet. Lebhaft wachsende, nabelförmige, flaumige Kultur.

9. Mikrosporon fulvum, von *Uriburi* in Buenos-Aires beobachtet. Gleicht dem Mikrosporon lanosum, wächst rapid und nimmt einen gelblichen Ton an.

10. Mikrosporon villosum, von *Minne* beim Kind beobachtet. Fellartig, lebhaft wachsende Kultur mit graubräunlichem Ton.

11. Mikrosporon pubescens. Bildet feine, seidenförmige, lebhaft wachsende Kulturen.

12. Mikrosporon Iris. In einer Dorfepidemie bei Mailand von *Pasini* gefunden.

Pityriasis versicolor.

Die Pityriasis ist keine eigentliche Dermatomykose, wie Favus und Herpes tonsurans, denn die Pilze wachsen nicht wie bei den genannten Krankheiten in dem eigentlichen Gewebe der Haut und in den Haaren selbst, sondern auf der Oberfläche der äußersten Epidermisschichten. *Plaut* hat sie deshalb im Gegensatz zu den erstgenannten Krankheiten, die er als Dermatomykosen bezeichnet, eine Saprophytie der Haut genannt.

Bei Pityriasis bilden sich rotbraune oder hellbraune, wenig über die Haut erhabene schuppende Flecken, die von den Follikeln ausgehen und nach einiger Zeit konfluieren. Sitz der Erkrankung ist hauptsächlich die Haut der Brust, des Bauches, der Gelenkbeugen und der Achselhöhle, seltener die Haut am Hals, Oberarm und Oberschenkel, sehr selten die Gesichtshaut. Durch mechanisches Reiben lassen sich die Schuppen außerordentlich leicht entfernen. Die Krankheit ist sehr wenig ansteckend. Dies hat seinen Grund vor allem wohl darin, daß eine ganz bestimmte Disposition für das Zustandekommen dieser Saprophytie notwendig ist. Pityriasis findet sich fast nur bei Personen, die stark schwitzen, häufig z. B. bei Phthisikern und Diabetikern.

Mikrosporon furfur.

Der Erreger der Krankheit wurde im Jahre 1846 durch *Eichstedt* entdeckt und von *Robin* **Mikrosporon furfur** genannt. Er steht dem Favuspilz morphologisch und kulturell sehr nahe. Charakteristisch für ihn sind die kolbigen Anschwellungen der zahlreichen Verzweigungen des Myzels. Die Pilze sind sehr reichlich in den Pityriasisschuppen enthalten, sodaß durch ihren Nachweis die Differentialdiagnose gegenüber ähnlichen Hauterkrankungen leicht erbracht werden kann.

Fig. 205.



Pityriasis versicolor-Elemente auf Hautschuppen. (Nach *Plaut.*)

Fig. 206.



Sproßverband von Mikrosporon furfur auf Kartoffel. (Nach *Plaut.*)

Mikrosporon minutissimum.

Sehr ähnliche Pilze finden sich bei **Erythrasma,** das sich mit Vorliebe an der Innenfläche der Oberschenkel entwickelt. Es bilden sich hier größere Flecken (bis zu Handtellergröße), in deren Schuppen sich die Pilze finden. Die Pilze sind etwas kleiner als die vorigen und führen die Bezeichnung **Mikrosporon minutissimum.**

Soor.

Der Soor ist in erster Linie eine lokale entzündliche Erkrankung der Schleimhaut des Mundes (sog. „Schwämmchen“). Er wird durch den Soorpilz hervorgerufen und namentlich bei kranken

und schwächlichen Kindern beobachtet, bei Erwachsenen nur, wenn schwere Ernährungsstörungen vorliegen, z. B. bei Diabetes, schweren Typhuserkrankungen usw. Aber auch an anderen Stellen des Körpers, z. B. in der Vagina bei Schwangeren, an den Brustwarzen von stillenden Frauen, auf der Hautoberfläche von Säuglingen, kann sich der Soorpilz ansiedeln und Entzündung hervorrufen. Es entstehen kleine Plaques, die sich ausbreiten und dann leicht ablösbare Membranen bilden. Der weiße Soorbelag hat ein sammetartiges Aussehen und unterscheidet sich dadurch ohne weiteres von den Belägen, die bei Diphtherie und Skorbut der Wangen- und Rachenschleimhaut beobachtet werden (Taf. **109**, *Fig. 4*). Der Verlauf ist meist gutartig, sodaß es nicht zur Allgemeinerkrankung, zu einer Soormykose kommt. Bei Mangel an geeigneter Pflege und Behandlung schreitet der Prozeß bei atrophischen Säuglingen und Kindern aber nicht selten, worauf *Virchow, Heller, Zenker, Grawitz* und *Stooß* hingewiesen haben, von der Mundhöhle aus auf die Schleimhaut des Larynx und Ösophagus, zuweilen sogar des Darmes fort; es kommt dann zu einer Allgemeininfektion, durch die der Tod der Kinder herbeigeführt werden kann.

Oidium albicans.

Der **Soorpilz, Oidium albicans,** wurde im Jahre 1839 von *Langenbeck* entdeckt und 1841 von *Gruby* und *Berg* näher studiert. Züchtungsversuche gelangen zuerst *Grawitz* im Jahre 1871. Die Untersuchungen der späteren Zeit haben ergeben, daß verschiedene, sich botanisch nahestehende Pilze Soor hervorrufen können (*Linossier* und *Roux, Fischer* und *Brebeck*). Die Gruppe der Soorpilze umfaßt mehrere Arten, die wieder Varietäten bilden. Ihre Stellung im System der Mikroorganismen ist noch keineswegs geklärt. Einige Autoren wollen sie den Schimmelpilzen zurechnen, andere den Sproßpilzen.

Man unterscheidet hauptsächlich 3 Arten von Soorpilzen, die großsporige, Gelatine verflüssigende, die kleinsporige, nicht verflüssigende und die Hefeform, bei der im Gegensatz zu den beiden ersten kein Myzel, sondern nur Sproßzellen vorkommen. Die Myzelfäden des Oidium albicans sind deutlich doppelt konturiert und erzeugen Sporen durch Oidienbildung. Die mit Sprossen ausgestatteten Zellen des Soorpilzes sind 5—6 μ lang. Die häufigste Art ist die großsporige, deren kulturelles Verhalten *Plaut* folgendermaßen beschreibt:

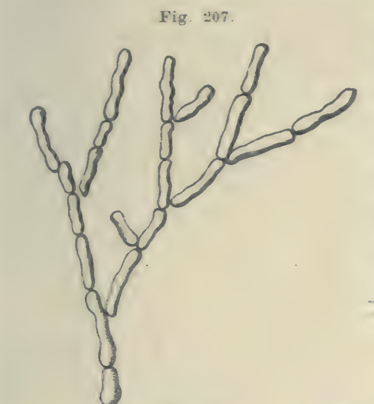
Auf Gelatine und Agar wächst der Soorpilz oberflächlich als schneeweiße, mit Hefeglanz versehene Halbkugel, in den tieferen Schichten ist randständiger feiner Fadensaum sichtbar. Mikroskopisch zeigen die oberflächlichen Kolonien ein granuliertes Aussehen, die tiefer gelegenen einen unregelmäßigen Myzelstern. Die Bierwürzegelatineplatte bleibt zunächst fest, nach 3—4 Wochen erweicht sie zuerst in der Umgebung der Kolonien, dann in toto. Eine richtige Verflüssigung findet nicht statt. Auf festen Nährböden nimmt der Soorpilz häufig von der Farbe des Nährbodens auf; so wächst er auf der Runkelrübe fleischfarben, auf Maltoseagar bräunlich (Taf. **109**, *Fig. 3*) etc. Auf *Noeggerrath*scher Gelatine wächst er mit violetten Mittelreifen und weißen Ausbuchtungen. In der Stichkultur auf Gelatine oder Agar entstehen die bekannten Kolonien von Baumcharakter (Fig. 207). In Flüssigkeiten kommt es nur ausnahmsweise zu Kahmhautbildung, in der Regel entstehen am Boden der Gefäße Pilzwucherungen von verschiedener, meist weißer Farbe.

Die Soorpilze sind echte Gärungserreger, jedoch ist ihre Gärwirkung im Vergleich zu der der Hefen gering. Es gibt Stämme, die überhaupt nicht gären. Dextrin, Mannit, Alkohol, Milchsäure, Glyzerin

werden ohne Fermentation verbraucht. Der Pilz vergärt Traubenzucker, Lävulose, Maltose. Saccharose wird ohne Invertbildung aufgezehrt.

Die botanische Unterscheidung der Pilze hat keinen besonderen klinisch-diagnostischen Wert, zumal sich bei einem und demselben Kranken verschiedene Varietäten finden können. In den Soormembranen, die anfangs auf entzündeter, in späteren Stadien auf geschwürig zerfallener Schleimhaut fest aufliegen, findet man mikroskopisch Pilzfäden mit Einlagerungen und Sproßzellen, daneben Plattenepithelien, Leukozyten, rote Blutkörperchen und zahlreiche Bakterienarten, namentlich Streptokokken und Staphylokokken, die als Mischinfektionserreger zu betrachten sind. Bei Erwachsenen und Kindern kann umgekehrt Soor als Mischinfektionserreger im Verlaufe von Streptokokken-Angina und Diphterie vorkommen (Taf **109**, *Fig. 4*) und chronischen Verlauf der Krankheit bedingen.

Fig. 207.



Soorpilz.

Bei **Tieren** läßt sich eine eigentliche Soorerkrankung experimentell nicht hervorrufen, wohl aber kann man Kaninchen durch intravenöse Injektion von Soorpilzen unter dem Bilde der allgemeinen Soormykose töten. Bei jungen Kälbern, Fohlen und bei Geflügel kommt Soor gelegentlich spontan vor.

Aspergillus-Mykose.

Bei einigen Vögeln, aber auch beim Menschen kommen gelegentlich Erkrankungen der Lunge und der Bronchien, des inneren und äußeren Ohres, seltener der Nase, des Rachens und der Kornea, ausnahmsweise auch Allgemeininfektionen vor, die durch die Ansiedlung einer Aspergillusart, nämlich des **Aspergillus fumigatus,** verursacht werden. Dieser Pilz bildet in künstlichen Kulturen ein Myzel, das sich nach einigen Tagen grünlichschwarz färbt (Taf. **109**, *Fig. 1*). Die Sporen werden durch Konidienbildung an Fruchtträgern erzeugt, deren Endglieder kugelförmig verdickt sind, und sitzen an kurzen Stielen (Sterigmen). Der Aspergillus fumigatus gehört zu einer großen Gruppe von Schimmelpilzen, die in feuchten Wohnungen, in Kellern und in Vorratskammern sehr häufig an den Wänden und auf Nahrungsmitteln zu finden sind. Sie unterscheiden sich untereinander durch das in den Kulturen entstehende Pigment und werden als Aspergillus niger, flavescens etc. beschrieben. Aber auch Mukorarten, z. B. Mucor rhizopodiformis (Taf. **109**, *Fig. 2*), sind unter Umständen pathogen.

Sporotrichose.

Die als Sporotrichose bezeichnete Krankheit wurde als spezifische Infektion zuerst von den amerikanischen Forschern *Schenck*, *Hectoen* und *Perkins* erkannt. Diese stellten als Erreger einen Fadenpilz fest, den sie **Sporotrichon Schenckii** benannten. *De Beurmann* und *Gougerot* haben klinisch und ätiologisch die Erkrankung weiter auch durch Tierversuche, Agglutinations- und Komplementbindungsreaktion erforscht und von ähnlichen Krankheitsprozessen, namentlich von Syphilis und Tuberkulose abgegrenzt. Die am weitesten in Frankreich verbreitete Dermatomykose

wurde auch in verschiedenen anderen europäischen Ländern, so in der Schweiz *(Jadassohn, Bloch)*, in Deutschland (*Wolff* in Straßburg, *Lesser* in Berlin), in Wien und anderen Orten festgestellt und als Sporotrichose beschrieben.

Krankheitsbild. Die menschliche Sporotrichose kann akut verlaufen, tritt aber häufiger in chronischer Form auf. Das Charakteristische ist die Bildung von kleinen Knoten in der Kutis oder Subkutis, die sich hart und elastisch anfühlen und indolent und mit der Unterlage nicht verwachsen sind. Sobald die an kleine Gummata erinnernden Tumoren im Verlaufe von 1—2 Monaten die Größe von 4—5 *cm* Durchmessern erreicht haben, zeigen sie Erweichung und Verwachsungen mit der Haut, brechen spontan nach außen durch und lassen schleimig-serösen, leicht gelblichen Eiter ausfließen. Die unregelmäßige Fistelöffnung hat zackige, nicht unterminierte Ränder und ist von einer ins Violette verfärbten, wenig infiltrierten Haut umgeben. Nach einiger Zeit bilden sich an der Wand der Abszeßhöhle violettrote Granulationen. Die Abszeßhöhle klappt wie ein „leerer Sack" zusammen. Starke Veränderungen finden sich vielfach an den Lymphgefäßen, die in derbe, fingerdicke Stränge verwandelt werden und oft gummaähnliche Knotenbildungen aufweisen. In diesen entstehen Erweichungsherde, die nach außen durchbrechen und durch Fistelgänge Eiter absondern. Während die Knoten und die Hautveränderungen bei einer Anzahl von Sporotrichosefällen mehr den syphilitischen Gummen gleichen, sind bei anderen Fällen die Hautveränderungen tuberkulösen Geschwüren ähnlich.

Das Allgemeinbefinden, die Temperatur und das Körpergewicht der Kranken sind auch bei längerem Bestehen der Sporotrichose nicht gegen die Norm verändert. Nur bei akut verlaufenden Fällen sind Fieber, Abmagerung und Prostration beobachtet worden. Die Lokalerkrankung verläuft dann in Form eines heißen Abszesses. Gelegentlich finden sich sporotrichotische Herde auch an den Schleimhäuten, am Periost und in den Muskeln.

Diagnose. Mikroskopisch weist das Sporotrichon Schenckii ein Myzel mit zahlreichen Sporen auf (Taf. **110**, *Fig. 3*). Die Fäden sind ungefähr 2 μ breit und bilden Geflechte mit Verzweigungen und Verbindungen. Die Membranen sind deutlich erkennbar. Die Zellen sind 30—40 μ, die Sporen 4—5 μ lang, 2—3 μ breit und vielfach gestielt.

Reinkulturen des Sporotrichon lassen sich am besten durch Aussaat von Eiter, der durch aseptische Punktion geschlossener fluktuierender Sporotrichome gewonnen ist, auf Glykoseagar oder auf Maltoseagar (3—4% Maltose) oder Traubenzuckeragar (1—2%) erzielen. Werden die Röhrchen bei 30° C oder auch bei Zimmertemperatur aufbewahrt, so entwickeln sich langsam kleine, charakteristische Pünktchen, von denen nach ungefähr 8—12 Tagen ein kleiner Strahlenkranz ausgeht. Die Oberfläche fängt dann an Falten zu bilden, während das Zentrum einsinkt. Nach einigen Wochen tritt Pigment auf (Taf. **110**, *Fig. 2*), zuerst in der Mitte, dann am Rande, bis die ganze Kolonie in ein schwarzes, nur am Rande weiß umsäumtes Pilzhäutchen verwandelt ist. Die von den einzelnen Kolonien später auf frischen Nährböden gewonnenen Reinkulturen wachsen rascher und üppiger. Manche Stämme gedeihen besser bei Zimmertemperatur (etwa 20° C) als bei Bruttemperatur.

Auffallend ist die Tatsache, daß es bisher nicht gelungen ist, den die Sporotrichose verursachenden Fadenpilz in den Schnitten des Gewebes oder in den zerfallenden Gewebsmassen oder in Ausstrichpräparaten nachzuweisen. Das gleiche Verhalten von Fadenpilzen wird übrigens, worauf *Sabouraud* aufmerksam gemacht hat, bei der im Korium lokalisierten Trichophytie gefunden. Legt man aber aus den sporotrichotischen Krankheitsprodukten Kulturen auf geeigneten Nährmedien an, so entwickeln sich die Pilze in erheblichen Mengen.

Mit Reinkulturen des Pilzes läßt sich bei verschiedenen Tierarten ein der menschlichen Sporotrichose ähnliches Krankheitsbild erzeugen. Namentlich Ratten sind, wie *Lutz*, *Splendore* und *Gougerot* fanden, sehr empfänglich für die experimentelle Sporotrichose, an der sie akut oder chronisch erkranken können. Allerdings bildet das Auftreten von Hauterscheinungen keineswegs die Regel. Bei der akuten Form sterben die Ratten innerhalb 14 Tagen infolge Degeneration des Parenchyms der Niere. Die Pilze können aus Blut und Niere gezüchtet werden. Es handelt sich also um eine Sporotrichonseptikämie. Bei der chronischen Form kommt es zunächst zu einer Ansiedlung der Pilze und im späteren Verlaufe zu multiplen Abszessen in den inneren Organen und vor allem in den Hoden (Taf. **110**, *Fig. 4*), die stark geschwollen sind. Nach intraperitonealer Infektion treten die Hodenveränderungen konstant, und zwar nach ungefähr 14 Tagen auf. Im Peritoneum werden zahlreiche kleine Knötchen gefunden; im Samenstrang, Nebenhoden und Hoden sind die äußeren Schichten verdickt und verwachsen, in den Organen selbst sind einzelnliegende oder konfluierende Herde mit zentraler Nekrose und Vereiterung nachweisbar. Mikroskopisch lassen sich in den sporotrichotischen Herden die längsovalen, kugeligen oder keulenförmigen Formen der Parasiten nachweisen. Auch die Kultur gelingt leicht und liefert zahlreiche Kolonien des Pilzes.

Spontane Sporotrichose kommt bei Ratten vor *(Lutz* und *Splendore)*, ferner bei Hunden *(Gougerot* und *Caveron)*, bei Pferden und Mauleseln *(Carougeau)*. Die Erkrankung verläuft der menschlichen ähnlich und ist auch in ihren Symptomen (Schmerzhaftigkeit, Entzündung der Lymphgefäße) der ersteren ähnlich. Bei Ratten scheint sich die Krankheit speziell in Form der Hodensporotrichose zu vererben.

Wenngleich manche Glieder in der Beweiskette, daß das Sporotrichon der Erreger der geschilderten menschlichen Erkrankung ist, vielleicht nicht so fest sind, wie bei anderen Infektionskrankheiten, so spricht doch vieles für die alleinige ätiologische Bedeutung der Pilze. Zu diesen Beweismomenten gehören noch die Serumreaktionen.

Das Serum von Sporotrichotikern zeigt in Verdünnungen 1:800 bis 1:1000 spezifische Agglutinationswirkung gegenüber den Sporen der Pilze und Komplementfixation gegenüber den Kulturen. Wichtig nicht nur für die Annahme der ätiologischen Bedeutung der Pilze, sondern auch für diagnostische Zwecke ist die Subkutireaktion und Intradermoreaktion, die mit den bei 120° C abgetöteten und verriebenen Reinkulturen der Pilze (1 Öse Pilze auf 10 *ccm* Kochsalzlösung, davon $^1/_2$ *ccm* subkutan bzw. $^1/_4$ *ccm* intrakutan) angestellt wird. Die Reaktion fällt bei Sporotrichosekranken positiv aus *(Bloch, de Beurmann, Gougerot)*. Ferner ist der Nachweis der Pilze im Blute der Kranken, der *Widal* und *Weil* glückte, ein Beweismittel für ihre pathogene Wirkung beim Menschen. Immerhin ist die ätiologische Forschung über diese interessante Krankheit noch nicht abgeschlossen.

Auf Gräsern, Gemüse, Blättern und auf Tierkadavern sind dem Sporotrichon sehr ähnliche Fadenpilze gefunden worden. Ob diese sapro-

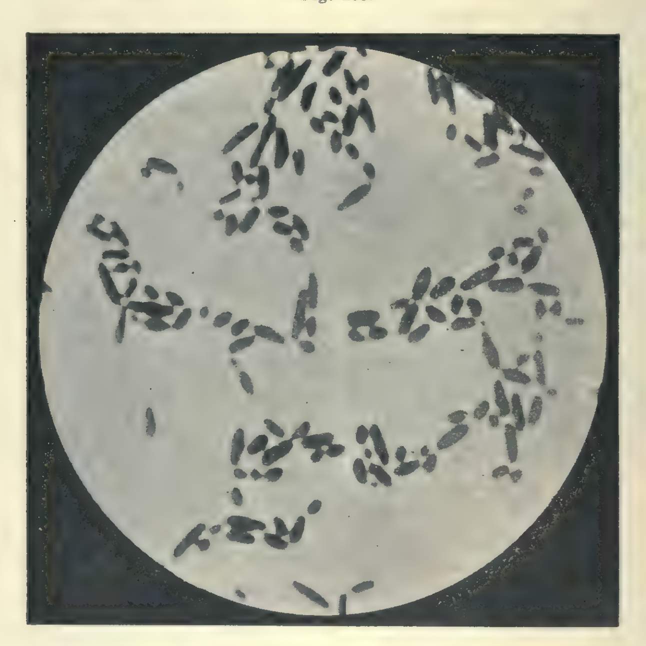
phytischen Keime indessen mit den bei Sporotrichose gefundenen identisch sind, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen.

Die Sporotrichose des Menschen ist durch Jodkali zu heilen und hinterläßt anscheinend keine dauernden Schäden.

Bedeutung der Sproßpilze.

Die Sproßpilze oder Hefepilze (Blastomyzeten) sind dadurch charakterisiert, daß sich ihre Vermehrung vorwiegend durch Sprossenbildung vollzieht. Sobald die Sprosse eine bestimmte Größe erreicht

Fig. 208.



Blastomyzeten in Reinkultur.

hat, löst sich die so entstandene Tochterzelle von der Mutterzelle ab. Die einzelnen Zellen sind oval oder kugelig (Fig. 208) und haben eine doppelt konturierte Membram. Sie bleiben vielfach nach der Sprossung aneinander haften und bilden große Verbände.

Die Sproßpilze spielen in der Natur und in den Gewerben eine große Rolle als Erreger der Gärungsprozesse, die durch spezifische Blastomyzeten hervorgerufen werden. Die Trennung der einzelnen Arten und Varietäten ist aber außerordentlich schwierig. Rein morphologische Unterschiede sind entweder gar nicht vorhanden oder so geringfügig, daß auf sie allein hin eine Einteilung nicht durchzuführen ist (Fig. 209 u. 210). Eine Trennung wird aber durch die Prüfung der biologischen Eigenschaften ermöglicht: zur Differenzierung dienen die Temperaturen, bei denen die Gärung erfolgt, und die dabei auftretenden Produkte, ferner die Art der Bildung von endogenen Sporen und der Kahmhaut. Die

Züchtungstemperatur der meisten Hefepilze liegt zwischen 20 und 30° C. Sie entwickeln sich am besten auf neutralen oder leicht sauren Nährböden, vor allem, wenn diesen Zucker oder Bierwürze zugesetzt ist. Bei der Gärung zerlegen sie den Traubenzucker in Kohlensäure und Alkohol. In flüssigen Nährmedien erzeugen die meisten Arten auf der Oberfläche eine Kahmhaut. Man unterscheidet obergärige und untergärige Hefepilze. Die durch obergärige Pilze hervorgerufene Gärung kommt am besten bei höherer Temperatur zustande. Es werden dabei die Verbände der sich außerordentlich rasch vermehrenden Hefepilze an die Oberfläche der gärenden Flüssigkeit gerissen, während die untergärigen Pilze sich bei niederer Temperatur vermehren und am Boden der Flüssigkeit ansammeln. Die Gärung findet in Gegenwart von sehr wenig Sauerstoff statt. Auf künstlichem Nährboden erzeugen die Hefepilze im Innern der Zellen resistente Sporen (Askosporen). Manche Hefepilze

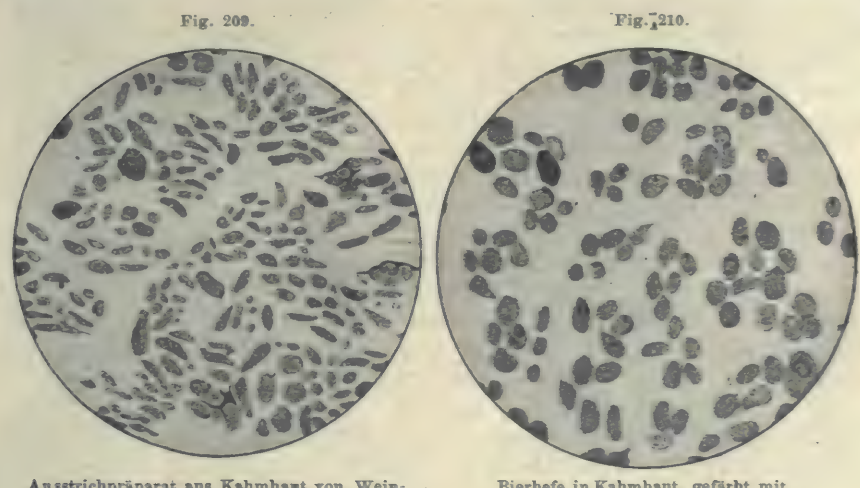


Fig. 209. Ausstrichpräparat aus Kahmhaut von Weinhefe, gefärbt mit Bismarckbraun.

Fig. 210. Bierhefe in Kahmhaut, gefärbt mit Bismarckbraun.

wachsen nur bei Zutritt von Sauerstoff, andere Arten auch unter anaëroben Verhältnissen.

Buchner zeigte, daß das wirksame Prinzip im Innern der Hefezellen enthalten ist und durch Pressung unter hohem Druck aus den Zellen entfernt werden kann. Dieser zellfreie Preßsaft (Zymase) ruft ebenso Gärung hervor, wie die lebenden und sich vermehrenden Hefezellen.

Pathogenität.

Als Krankheitserreger spielen die Hefepilze in der menschlichen und tierischen Pathologie keine große Rolle. Es sind allerdings einige Hefearten gefunden und von *L. Rabinowitsch* näher studiert worden, die bei Kaninchen nach intravenöser Injektion sich im Blute vermehren und eine zum Tode führende Erkrankung hervorrufen sollen. Die Annahme von *Busse*, *Buschke* u. a., daß gewisse sarkomähnliche Tumoren in den Knochen durch Ansiedlung von Hefezellen hervorgerufen werden, bedarf noch weiterer wissenschaftlicher Begründung. An dem Vorkommen von Hefezellen in Geschwülsten bestimmter Art soll keineswegs gezweifelt werden, aber es ist noch

die Konstanz des Vorkommens und die ätiologische Bedeutung der Sproßpilze zu beweisen.

Weiterhin sind bei einigen Hauterkrankungen Hefen als Erreger beschrieben worden. Es handelt sich meistens um entzündliche Prozesse, um Bildung kleiner gutartiger Tumoren in der Kutis oder um Entwicklung in Geschwüren. Man hat diese Erkrankungen unter dem Namen **Blastomykosen** zusammengefaßt. *Buschke, Harris* und *Busse* haben derartige Erkrankungen der Haut, die jedenfalls nicht häufig sind, beschrieben. *Buschke* macht darauf aufmerksam, daß diese Prozesse zum Teil durch Oidium hervorgerufen werden und daher als Oidiomykosen der Soorgruppe zugerechnet werden müssen. Bei anderen sogenannten Blastomykosen spielen jedenfalls mehrere Mikroorganismen zusammen eine Rolle, sodaß die ätiologische Bedeutung der Hefen hierfür in Frage gestellt ist.

Eine ätiologisch sichergestellte Blastomykose der Haut scheint die von *Kartulis* beschriebene Blastomycosis glutaealis fistulosa zu sein. Die in Ägypten anscheinend ziemlich weit verbreitete Erkrankung beginnt mit kleinen Knoten im Korium. Es besteht eine kleinzellige, abgegrenzte Infiltration, in deren Umgebung Kapillaren und Bindegewebe wuchern. Nach einiger Zeit erweichen die Infiltrationen, brechen nach außen durch und führen so zur Fistelbildung. In den frischen Knötchen fand *Kartulis* die Hefen in großen Haufen in der Umgebung der Infiltrationen. Ihr Aussehen ist verschieden, je nachdem sie in den zentralen erweichten Teilen oder am Rande der Knötchen liegen (Taf. **111**, *Fig. 1*). In den zerfallenen Teilen gehen sie zugrunde und bilden Degenerationsformen, in den Randpartien aber haben sie die typische Struktur der Hefezellen. Sie färben sich in Ausstrichpräparaten mit Anilinfarben und nach *Gram,* in Schnitten am besten nach *Giemsa.*

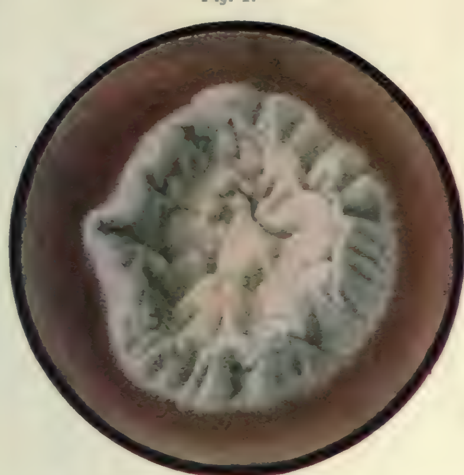
Da diese Blastomyzeten sich im Gegensatz zu anderen Sproßpilzen nicht in der Epidermis, sondern im Korium entwickeln, hält *Kartulis* es für möglich, daß sie vom Rektum auf dem Wege der Lymphspalten in die Unterhaut eindringen.

Die Kultur dieser Hefen gelingt am besten auf Kartoffeln und Bierwürze- oder Zuckeragar. Sie entwickeln sich bei 36—37° C üppig und bilden einen dichten weißen Rasen von glänzender Oberfläche. Auch in Zuckerbouillon erfolgt Wachstum, während auf allen nicht zuckerhaltigen Nährböden die Pilze nur schlecht gedeihen. Zucker wird vergoren, besonders stark Saccharose, weniger stark Laktose und Glukose.

Durch Injektion von Kulturmasse in die Subkutis ließen sich bei Meerschweinchen in der Perianalgegend Knoten erzeugen, die sich langsam entwickelten und nach außen unter Entleerung käsiger Massen durchbrachen.

Bei Pferden und Rindern wird nicht selten eine rotzähnliche, mit Lymphangioitis einhergehende epizootische Erkrankung gefunden, bei der keine Rotzbazillen nachgewiesen werden können. Die Pferde reagieren auch nicht auf Mallein positiv. Als Ursache dieser als „falscher" Rotz oder Lymphangioitis epizootica bezeichneten Krankheit haben *Sanfelice, Rivolta* und *Tokishige* Hefepilze nachgewiesen (Taf. **111**, *Fig. 2*).

Fig. 1.



Aspergillus fumigatus. 8tägige Kultur auf Maltosepeptonagar. Nat. Größe.

Fig. 2.



Mucor rhizopodiformis, Kultur auf Maltosepeptonagar, 8 Tage alt und in natürlicher Größe.

Fig. 3.



4 Wochen alte Soorkultur auf Maltosepeptonagar in natürlicher Größe.

Fig. 4.



Mischinfektion von Soor und Diphtherie.
Auf der rechten Seite herrscht die Sooraffektion vor, auf der linken Seite der diphtherische Belag.

(Aus *Plaut:* Mykosen. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgegeben von *Kraus & Br[illegible]*.)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



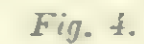
Fig. 3.

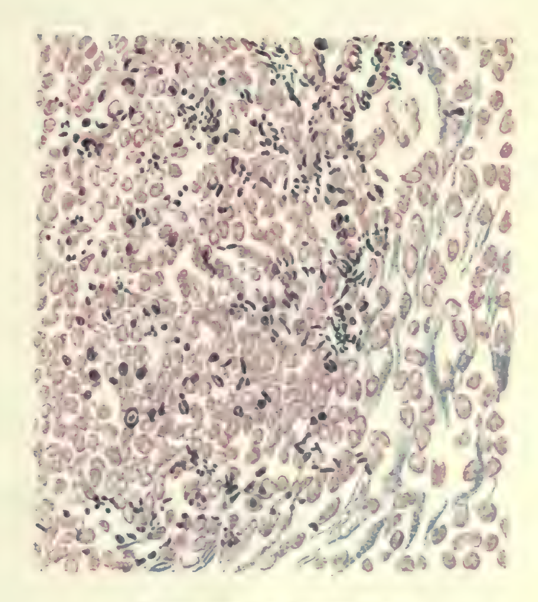
Sporotrichon, sporentragende Pilzfäden.

Fig. 1. *Fig. 2.*

Wachstum des Sporotrichon
Agar, auf Maltoseagar.

Fig. 4.





Sporotrichose des Rattenhodens.
Schnitt, nach *Gram-Weigert* gefärbt.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

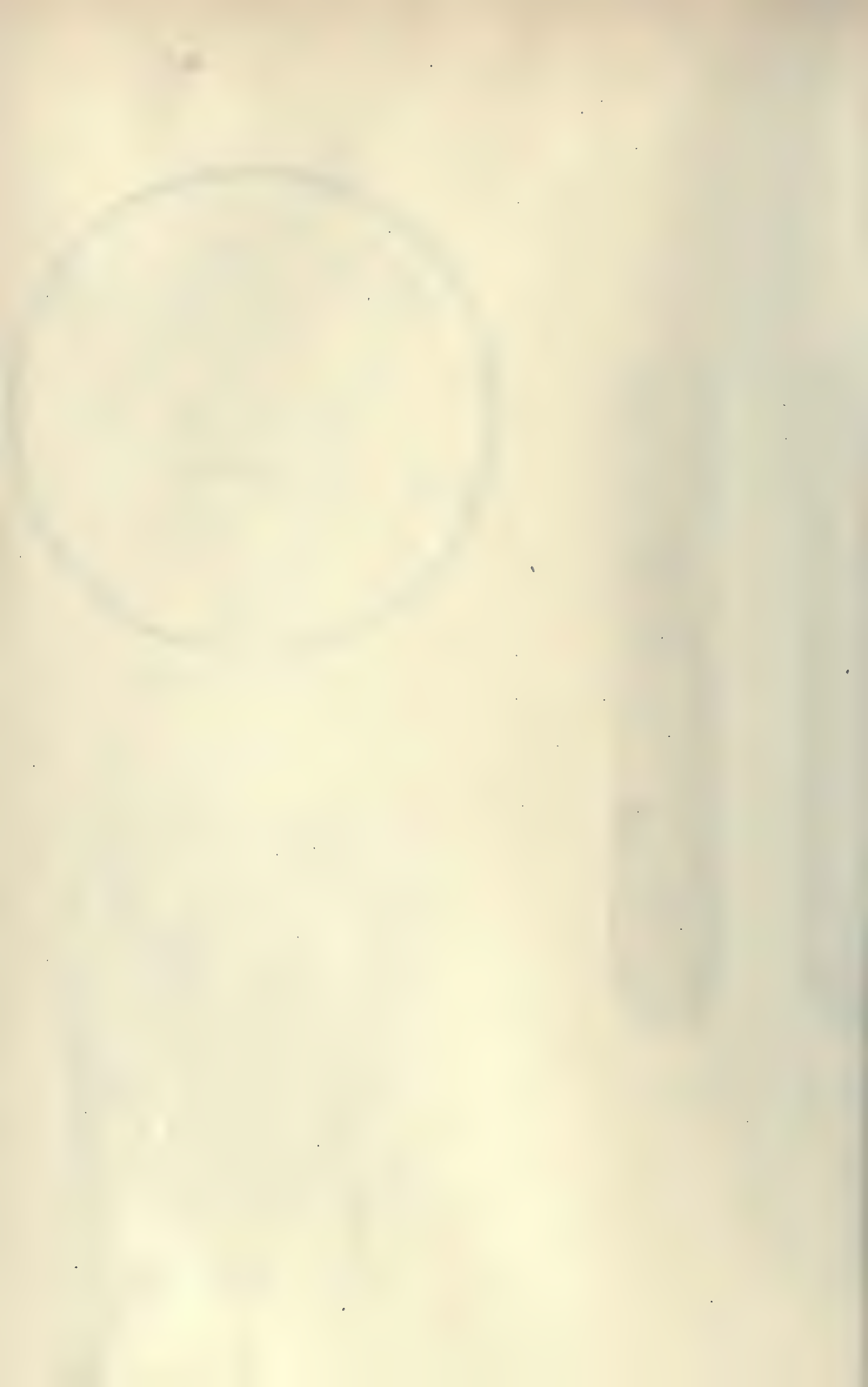
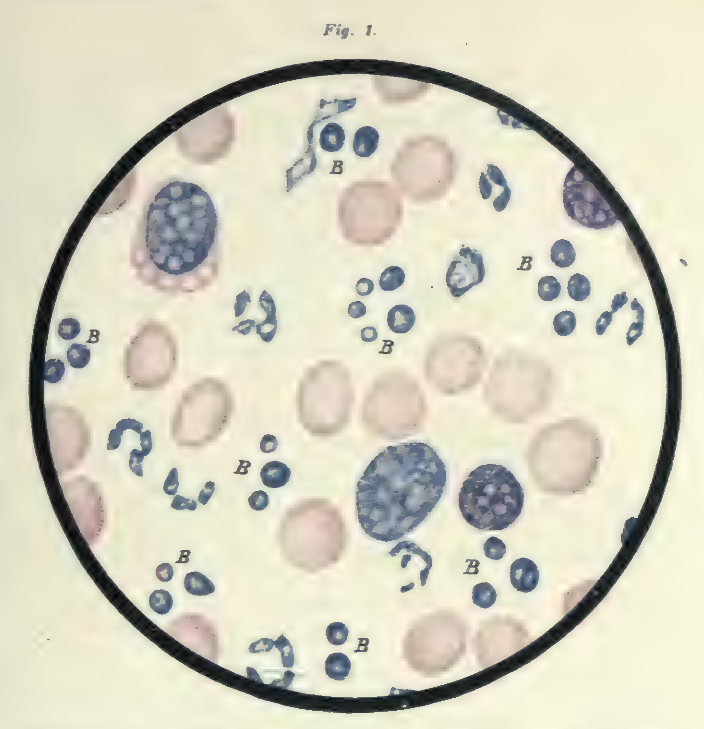
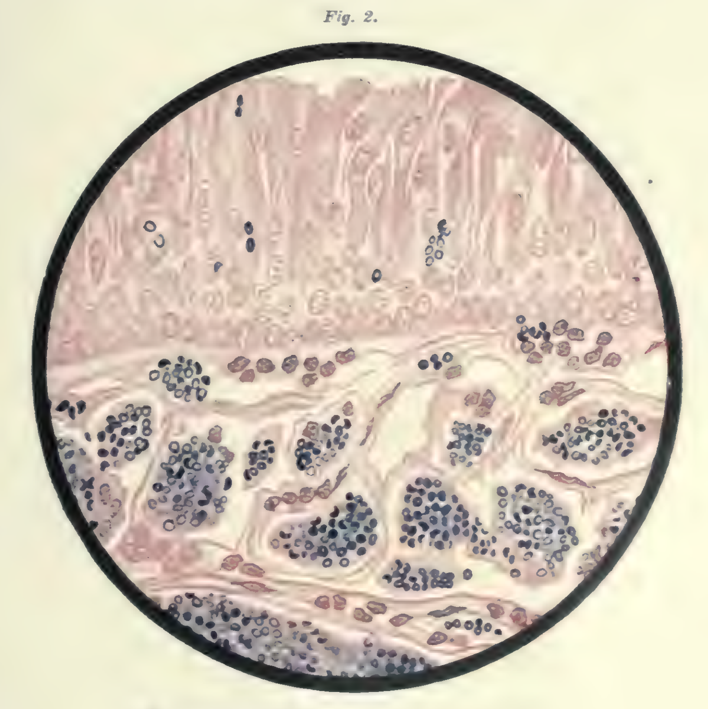


Fig. 1.



Blastomyzeten (bei *B*) im Ausstrichpräparat aus dem Inhalt der Hautknoten bei Blastomycosis glutaealis fistulosa. *Giemsa*-Färbung. (Nach *Kartulis.*)

Fig. 2.



Blastomykose der Nasenschleimhaut des Pferdes.
(Nach *Buschke.*)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Literatur.

de Beurmann, Gougerot u. *Vaucher,* Orchitis sporotrichotica der Ratte. Annal. de Dermat., 1908.

de Beurmann u. *Gougerot,* Sporotrichosis. Iconographia dermatologica, Fasc. 3, 1908. — Multiple subkutane Abszesse mykotischen Ursprungs. Annal. f. Dermat. u. Syph., 1903.

Bloch, Die allgemein-pathologische Bedeutung der Dermatomykosen. Sammlung zwangloser Abhandlungen, herausgegeben von *Jadassohn,* Bd. 2. — Sporotrichosis. Med. Klinik, Beihefte 1910.

Buschke, Die Trichophytien. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1918. — Die Blastomykose. Bibliotheca medic., Abteilung für Dermatologie. Stuttgart 1902. — Handbuch der Hautkrankheiten, herausgegeben von *Mraček,* Bd. 4. Wien u. Leipzig 1907.

Busse, Die Sproßpilze. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 5, 1913. — Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin, A. Hirschwald, 1897. — Über die pathogene Wirkung der Blastomyzeten. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.

Castellani, The etiology of trush. Journ. of trop. med. a. hyg., Bd. 23, 1920.

Eichhorst, Handbuch der spez. Pathol. u. Ther., Bd. 2. 1900.

Frosch, Allgemeine Morphologie der Schimmel- und Fadenpilze in *Flügges* Werk „Die Mikroorganismen", 3. Aufl. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1896.

Gougerot, Die Sporotrichosen. — *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5, 1913.

Hectoen, A case of blastomycetic dermatitis of the leg. Journ. of the Am. Med. Assoc., Vol. 33, 1909.

Hectoen u. *Perkins,* Refractory subcutaneous abscess caused by Spor. Schenckii. Journ. of exp. med., 1900.

Heller, Beiträge zur Lehre vom Soor. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 55. 1895.

Köbner, Über die Sykosis und ihre Beziehungen zur Mykosis tonsurans. *Virchows* Archiv, Bd. 22, 1861.

Lesser, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 11. Aufl. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1908.

Lindner, Mikroskop. Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben. Berlin, P. Parey. 1901.

Plaut, Die Hyphenpilze oder Eumyzeten. *Kolle-Wassermanns* Handbuch der pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 5. 1913. — Zur Bekämpfung und Verhütung der Bartflechte und Trichophytie, Deutsche med. Wochenschr., 1918.

Riecke, Die Dermatomykosen. Übersichtsreferat. *Schmidts* Jahrb. d. gesamt. Medizin. Bd. 329, 1919.

Rosenbach, Über d. tieferen eiternden Schimmelerkrankungen d. Haut. Wiesbaden 1901.

Sabouraud, Les teignes. Paris, Masson & Comp., 1910. — Contribution à l'étude de la trichophytie humaine. I. Mém. Annales de dermat. et de syphilis, T. 3—5. 1892—1894.

Sanfelice, Zelleinschlüsse usw. bei bösartigen Geschwülsten. Zentralbl. f. Bakt.. Bd. 31. 1902. — Über eine für Tiere pathogene Sproßpilzart usw. Ebenda, Bd. 17, 1895. — Über die pathogene Wirkung der Sproßpilze. Ebenda. Bd. 17, 1895. — Die pathogene Wirkung der Blastomyzeten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. Bd. 12, 21, 26 und 29.

Schmidt, Über die Lokalisationen des Soorpilzes usw. *Zieglers* Beiträge. Bd. 7, 1890.

Schönlein, Zur Pathologie des Impetigines. *Müllers* Archiv. 1839.

Soltmann, Soor. *Eulenburgs* Real-Enzyklopädie, 4. Aufl., Bd. 13. Wien und Berlin. Urban & Schwarzenberg, 1913.

Stein, Sporotrichosis *de Beurmann* und ihre Differentialdiagnose gegen Syphilis und Tuberkulose. Arch. f. Dermat. u. Syph., 1909.

Sticker, Schimmelpilzerkrankungen der Lunge. *Nothnagels* Handbuch des spez. Pathol. u. Ther., Bd. 14, 1900.

v. Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. Jena 1892.

Wolff, Pityriasis versicolor. Enzyklopädie von *Lesser,* 1900.

Zopf, Die Pilze in morphologischer, physiologischer, biologischer und systematischer Beziehung. Breslau 1890.

---

73. VORLESUNG.

Ankylostomiasis.

Ätiologie und Verbreitung.

Die durch Würmer aus der Klasse der Nematoden verursachte Ankylostomiasis soll hier im Zusammenhang mit den durch Mikroorganismen hervorgerufenen Infektionen besprochen werden, weil sie sich bezüglich ihrer Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe in vielen Punkten ebenso verhält wie die bakteriellen Infektionskrankheiten. Die Eier des Parasiten werden vom infizierten Menschen, dem alleinigen Wirt, mit den Fäzes in die Außenwelt entleert, wo sie als Larven verbreitet und direkt auf gesunde Menschen übertragen werden. Es ist aber nicht, wie z. B. bei der Trichinose, ein tierischer Zwischenwirt notwendig. Die beim Menschen vorkommenden Ankylostomaarten sind nicht auf Tiere übertragbar, wie umgekehrt die bei Tieren vorkommenden Arten (z. B. das Ankylostoma canis) nicht auf den Menschen übergehen.

Die **Ätiologie** der Krankheit wurde im Jahre 1883 durch *Dubini* geklärt, der bei Obduktionen an Ankylostomiasis Verstorbener in Mailand den Parasiten fand und Ankylostoma duodenale benannte. Das regelmäßige Vorkommen des Wurmes bei gewissen Formen der Anämie, namentlich bei der „ägyptischen Chlorose", wurde dann durch *Bilharz* (1853) und *Griesinger* (1854) festgestellt und später durch die Arbeiten von *Wucherer*, der die Ankylostomen als Ursache der „tropischen Chlorose" in Brasilien nachwies, weiter studiert. *Grassi* entdeckte im Jahre 1878 die Eier des Wurmes im Kot von anämischen Ziegelarbeitern in Italien und ermöglichte so die mikroskopische Diagnose der Krankheit, die in Europa zuerst die Aufmerksamkeit weiterer Kreise auf sich lenkte, als im Jahre 1880 die beim Bau des St. Gotthard-Tunnels beschäftigten Arbeiter in großem Umfange an schwerer Anämie erkrankten. Auf Anregung von *Perroncito* ging man daran, die Ursache der schon bekannten Anämie der Bergwerksarbeiter (Cachexia montana, Anémie des mineurs) zu untersuchen, und konnte in Ungarn, an der Loire und an anderen Orten Ankylostomen in den Fäzes der kranken Bergleute finden. *Menche* und *Leichtenstern* stellten fest, daß die Krankheit auch bei Ziegelarbeitern, die mit feuchter Erde zu tun hatten, häufig vorkommt. *Seifert* und *Müller* fanden das gleiche in Heidingsfeld bei Würzburg, *Peiper* in pommerschen Ziegeleien. Der Wurm war nach diesen Orten ebenso wie nach dem Gotthard-Tunnel durch italienische Arbeiter eingeschleppt. 1885 kamen schon die ersten Nachrichten über die Einschleppung des Wurmes in die westlichen Kohlenreviere, namentlich in den Oberbergamtsbezirk Dortmund, wo die Krankheit bei Arbeitern, die in den Schächten mit mehr als 20° C Temperatur arbeiteten, festgestellt wurde. In sogenannten kalten Gruben, in denen die Temperatur unter 20° C beträgt, trat die Wurmkrankheit nicht auf. Auch in Belgien und Frankreich, ferner in Ungarn und in England kommt in den warmen Gruben die Krankheit vor. Seit dem Jahre 1903 hat man im rheinisch-westfälischen Kohlenrevier umfassende Maßnahmen gegen die Ausbreitung dieser Berufskrankheit der Bergarbeiter ergriffen. Auf die Art und die Erfolge der Bekämpfung werden wir später eingehen.

Krankheitsbild.

Die **klinischen Erscheinungen** der Ankylostomiasis stellen sich sehr häufig schon kurze Zeit, 4—6 Wochen nach der Infektion ein und kennzeichnen sich durch Koliken, Durchfälle und anämische Erscheinungen, wie Ohrensausen und Herzklopfen. Die Entleerungen sind häufig mit Blut gemischt und werden mit dem Fortschreiten der Krankheit zahlreicher. Ohne eine zielbewußte Therapie nimmt die Anämie rasch zu. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann bis auf ein Drittel herabgesetzt sein, der Hämoglobingehalt ist sehr vermindert. Unter dem Symptomenbilde der perniziösen Anämie mit eosinophilem Blutbild und Poikilozytose kann unter starker Abmagerung und Prostration nach einigen Monaten der Tod eintreten.

Die Entstehung der Anämie wird in verschiedener Weise erklärt. Die einen Autoren schuldigen hauptsächlich die dauernden Blutverluste an, die durch die zahlreichen Parasiten bedingt werden. Nach *Leichtenstern* beträgt die Zahl der letzteren oft 1000 oder mehr. Namentlich zur Zeit der Begattung der Würmer, in der die letzteren einen häufigen Ortswechsel ausführen, sind diese Blutverluste am stärksten. Andere Autoren, so z. B. *Zinn* und *Jacobi*, nehmen an, daß die Parasiten beim Saugen auch toxische Stoffe abscheiden, die resorbiert werden und zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen führen sollen. Man geht wohl nicht fehl, wenn man das Zustandekommen der schweren Anämie und die Organdegeneration auf eine kombinierte Wirkung beider Ursachen zurückführt.

Fig. 211.



Ankylostoma im Darmgeschwür. (Nach *Löhlein*.)

Obduktionsbefunde.

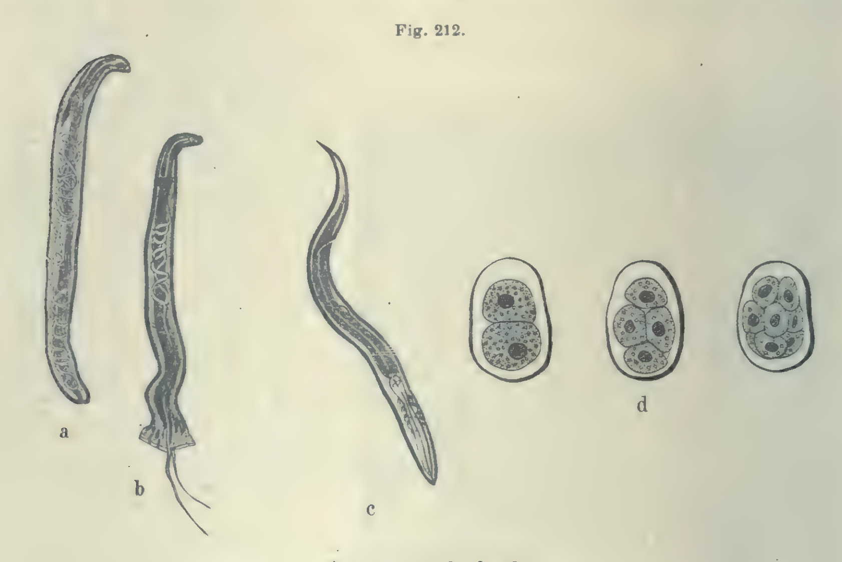
Die pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigen eine große Blässe aller inneren Organe. Das Herz ist oft dilatiert, der Herzmuskel hypertrophiert. Weiterhin besteht meist Atrophie oder amyloide Degeneration der Leber, der Milz und der Nieren. An allen inneren Organen finden sich kleine Ekchymosen. Dünn- und Dickdarm sind häufig stark verengt. Im Duodenum und Ileum lassen sich die Ankylostomen nachweisen. Sie sitzen mit ihrem Saugapparate an der Wand des Darmes fest und können nur mit Gewalt entfernt werden. Das Kopfende steckt im submukösen Gewebe. In der Umgebung der Bißstellen finden sich kleine, von Blutungen durchsetzte Entzündungsherde mit vielen eosinophilen Leukozyten (sog. Blutzysten von *Bilharz* und *Grassi*). In diesen sieht man neben *Charcot-Leyden*schen Kristallen *(Löhlein)* häufig die Kopfenden der Würmer (Fig. 211). *Löhlein* führt die Bildung der Blutzysten außer auf die mechanische Wirkung des Bisses auf die Wirkung der von den Würmern erzeugten Gifte zurück. Diese wirken nekrotisierend und sind hämolytische Blutgifte. Auch in den Drüsenschläuchen lassen sich die Parasiten durch Schnittpräpa-

rate nachweisen. Wenn der Wurm seinen Platz wechselt, können die Bißstellen intensiv bluten, da infolge des von ihm in die Schleimhaut s e z e r n i e r t e n, die Blutgerinnung verhindernden Fermentes das Blut nicht koaguliert. Im Darminhalt finden sich große Mengen von Eiern.

Morphologie und Biologie der Parasiten.

Das im Darmkanal des Menschen vorkommende **Ankylostoma duodenale** (Fig. 212) wird von *Peiper* folgendermaßen beschrieben: „Die männlichen Parasiten sind meist von weißer, die weiblichen von weißgelber, braunroter oder rötlicher Farbe. Die Länge der Männchen beträgt etwa 7—11·2 *mm*, die Dicke 0·46 *mm*; die Weibchen sind bis 16·5 *mm* lang und 0·73 *mm* dick. Das Kopfende des drehrunden, beim Männchen vorn etwas verjüngten Wurmes ist bei

Fig. 212.



Ankylostoma duodenale.
a weiblich, *b* männlich, *c* Larve, *d* Eier. (Nach *E. Peiper*.)

beiden Geschlechtern nach hinten gebogen. Der Darmtraktus beginnt mit einem weiten, schief nach dem Rücken geneigten, mit 6 Papillen versehenen Munde, welcher mit einer glockenartigen Mundkapsel versehen ist, an deren Rande sich 6 zahnartige Chitinleisten befinden. Das hintere Leibesende des Weibchens läuft in eine kurze, kegelförmige Spitze aus, das des Männchens ist etwas umgebogen und schließt mit einer breiten, schirmartig gerippten Bursa copulatrix, aus der häufig zwei etwa 2 *mm* lange Spikula hervorragen. Die Bursa copulatrix dient vermöge ihrer kontraktilen Parenchymrippen als Greifapparat, mittelst dessen sich die Männchen während der Begattung am Leibe des Weibchens festhalten. Die weibliche Geschlechtsöffnung liegt dicht hinter der Mitte des Körpers und führt in eine kurze Scheide. Die der Scheide zunächst gelegenen Teile enthalten die befruchteten Eier. Diese haben eine ovale Gestalt und glatte Oberfläche. Ihre Länge beträgt 0·063 *mm*, ihre Dicke 0·036—0·04 *mm*. In enormen Mengen finden sie sich in den menschlichen Dejektionen und lassen je nach der Länge ihres Auf-

enthaltes im Darmkanal 2, 4 oder 8 Furchungskugeln erkennen. Eine weitere Entwicklung findet erst außerhalb des menschlichen Organismus statt. Für diese gebrauchen die Eier eine Temperatur von 25 bis 30° C und flächenhafte Ausbreitung. Nach spätestens 3 oder 4 Tagen wird unter diesen Bedingungen der Embryo erkennbar, der nach weiteren 24—48 Stunden an einem der Eipole die Schale durchbricht und lebhafte Eigenbewegungen zeigt.

Die junge Larve ist 0·2—0·25 *mm* lang und 0·015—0·017 *mm* dick. Nach vorn verjüngt, zeigt das hintere Leibesende eine allmähliche Verjüngung in eine pfriemenartige Spitze. Deutlich kann man die kurze, enge Mundröhre, den spindelförmigen Pharynx und den kugelförmigen Magen erkennen, in dem sich eine Y-förmige Figur, die 3 Pharyngealzähne, in lebhafter Bewegung befindet. Der Darm endet in einem feinen Röhrchen, dem After. Bald beginnt der Embryo zu wachsen und, nachdem er eine Länge von 0·7—0·8 *mm* erreicht hat, sich einzukapseln. Die Larve liegt schließlich in einer den Körper gleichmäßig umgebenden glashellen Scheide. Letztere bewahrt den Embryo vor der Einwirkung äußerer Schädlichkeiten, sodaß er monatelang im enzystierten Stadium seine weitere Entwicklungsfähigkeit bewahren kann. Eingeführt in den menschlichen Darm, entwickelt sich der Parasit nach Auflösung seiner Chitinkapsel im Dünndarm zu einem geschlechtsreifen Parasiten. Etwa 5—6 Wochen nach stattgehabter Infektion erscheinen die ersten Eier in den menschlichen Dejektionen."

Völlige Eintrocknung der Fäzes und direktes Sonnenlicht töten die Eier ab, ebenso Frost und Erwärmung auf 50° C. Die Eier brauchen zur Entwicklung viel Sauerstoff, bei Sauerstoffabschluß entwickeln sie sich nicht weiter. Desinfektionsmittel müssen ziemlich lange und konzentriert einwirken, wenn eine Abtötung der Eier oder Larven erzielt werden soll.

Im Jahre 1902 wurde von *Stiles* in Amerika bei Bergwerksarbeitern ein von dem Ankylostoma duodenale durch den Bau der Mundkapsel unterscheidbarer, sonst aber biologisch und morphologisch gleicher Parasit gefunden. Dieser Ankylostoma americanum oder auch Necator americanus genannte Wurm ist durch Bergarbeiter, die von Amerika in ihre Heimat zurückkehrten, auch in Europa, und zwar in Spanien und Italien, verbreitet worden. Nach *Löhlein, Fülleborn* und *Rodenwaldt* trifft man ihn auch in Afrika in ziemlich weiter Verbreitung an. Beim Necator americanus ist das Männchen 7—10 *mm*, das Weibchen 9—11 *mm* lang; die Eier sind an den Polen stärker verjüngt als bei Ankylostoma duodenale.

Epidemiologie *und Verbreitungsweise.*

Die **Epidemiologie** der Ankylostomiasis zeigt, daß wir es in den nördlichen Klimaten, vor allem in Europa, ausgesprochenerweise mit einer Berufskrankheit zu tun haben, die bei den Arbeitern bestimmter, mit Erdarbeiten verknüpfter Betriebe in weiter Verbreitung und epidemisch auftritt. In erster Linie werden Tunnel- und Bergarbeiter sowie in Ziegeleien beschäftigte Personen betroffen. Wird von einem mit Ankylostoma behafteten Menschen der Infektionsstoff in die Belegschaft eines solchen Betriebes eingeschleppt, so wird der Parasit meist sehr bald auf das gesamte Personal übertragen. Einesteils die sorglose Art, in der die Arbeiter bei der Entleerung ihrer Dejekte verfahren, andrerseits die häufige Gelegenheit zu direktem und indirektem Berühren des nun bald in großer Ausdehnung infizierten Bodens bringt es mit sich, daß der Infektionsstoff

sehr schnell verbreitet wird, denn die mit den Stuhlentleerungen ausgeschiedenen Eier der Parasiten verwandeln sich sehr bald in Larven, die sich enzystieren, sobald die oben skizzierten äußeren Bedingungen gegeben sind. Die Enzystierung erfolgt im Freien nur in der warmen Jahreszeit, während in den tieferen Bergwerken und Tunneln sich das ganze Jahr hindurch die genügende Wärme und Feuchtigkeit findet. Ganz besonders ist das der Fall bei Tunnelbauten, bei denen meist erhebliche Wassermengen die Arbeitsstätte dauernd feucht halten, und in Kohlenbergwerken, die zur Vermeidung der Explosionsgefahr künstlich bewässert werden. So werden die enzystierten Larven weit verbreitet und gelangen an die Kleidung und die Hände der Arbeiter. Im Gegensatz zu den Eiern des Parasiten und den jungen nicht enzystierten Larven sind die eingekapselten Larven infektionstüchtig. Gerade weil bei der Erkrankung Durchfälle bestehen, wird oft, trotz aller Vorschriften über die Deponierung der Dejekte an bestimmten Örtlichkeiten, von den Arbeitern eine Infektion der oberen Erdschichten mit den eierhaltigen Fäzes in großem Umfange herbeigeführt. Hierbei muß die wichtige, von *Bruns* besonders betonte Tatsache berücksichtigt werden, daß nicht nur die Wurmkranken, sondern auch die an Zahl weit überwiegenden „gesunden Wurmträger", d. h. Infizierte, die im Gegensatz zu den Wurmkranken keine Krankheitssymptome aufweisen, den Parasiten durch ihre Fäzes verbreiten können. Da die Arbeiter ferner trotz aller Vorschriften und Mahnungen ihre Mahlzeiten häufig mit schmutzigen Händen zu sich nehmen oder von den mit larvenhaltiger Erde beschmutzten Kleidungsstücken aus den Infektionsstoff beim Essen in den Verdauungstraktus miteinführen, ist es erklärlich, daß oft in kurzer Zeit das gesamte Personal einer Tunnelbelegschaft oder eines Bergwerkes infiziert wird.

Wie *Löbker* und *Bruns* fanden, ist die Anwesenheit von mehreren Hundert Würmern im Darm nötig, um Krankheitserscheinungen auszulösen. Wenige Parasiten stören die Gesundheit in der Regel gar nicht. Je mehr Würmer vorhanden sind, desto intensiver pflegen die Symptome zu sein. Es bestehen allerdings erhebliche individuelle Unterschiede in der Reaktion des Körpers auf die schädigende Wirkung der Parasiten.

Von besonderer Wichtigkeit für das Zustandekommen der Infektion ist die von *Looss* ermittelte Tatsache, daß die Embryonen auch imstande sind, durch die unverletzte Haut des Menschen in die Lymphgefäße und von da in das Blut einzudringen. *Looss* beobachtete, daß ein Tropfen larvenhaltigen Materials, der ihm auf die Haut fiel, eine nach wenigen Tagen vorübergehende brennende Rötung jener Stelle mit Schwellung des Unterhautzellgewebes zur Folge hatte, und daß einige Wochen nach diesem Tage in seinen Fäzes Ankylostomen auftraten. Ein analoger Versuch bei einem Krankenwärter bestätigte die Vermutung des Autors, daß die Larven sich nach Abwerfung ihrer Scheide in die Epidermis der Hautfläche einbohren und dann in die Kutis gelangen, von wo sie entweder in die Lymphgefäße oder in die Blutgefäße übertreten. Juckende, durch die Ankylostomalarven hervorgerufene Hautaffektionen werden in Gruben nicht selten festgestellt; auch in den Teeplantagen von Assam und in Südamerika sind solche skabiesähnliche Hauterkrankungen beobachtet worden. Die in die

Lymphwege gelangenden Larven passieren die Lymphdrüsen und treten dann ins Blut über, während die direkt in die Kapillaren eingewanderten in die Lunge verschleppt werden. Hier sollen sie nach *Looss* in das Bindegewebe und von da in die Bronchien, die Trachea und den Kehlkopf übertreten, von wo sie dann in den Rachen und durch Schlucken in den Magen gelangen. Ebenso wahrscheinlich ist es aber, daß sie auch durch die Schleimhaut des Darmes aus den Darmkapillaren direkt in das Darminnere dringen. *Fülleborn* hat diese Art des Eindringens der Larven in die Trachea und von dort in den Magen durch Versuche mit Ankylostoma caninum bei Hunden experimentell bewiesen. Er nimmt an, daß der normale Infektionsweg für die perkutan eingedrungenen Ankylostomen von der Lunge über Trachea und Ösophagus zum Darm führt, während nur ein kleiner Bruchteil von den aus den Hautlymphgefäßen in die Venen, aus diesen nach Durchwanderung der Lungenvenenkapillaren in das linke Herz und von da durch Embolien in die Darmkapillaren gelangt. Aus den embolischen Herden wandern die Würmer in das Darmlumen. *Malvoz* und *Lambinet*, *Bruns* und *Liefmann*, *Calmette* und *Breton*, *Herman* u. a. haben diese Befunde bestätigt. *Schaudinn* ist es auch beim Affen gelungen, eine Infektion des Darmkanales von der Haut aus herbeizuführen.

Diese Erfahrungen machen es verständlich, daß in warmen Ländern die Krankheit nicht mehr, wie in den nördlichen Klimaten, eine Berufskrankheit der Bergleute zu sein braucht, sondern sich unter der gesamten Bevölkerung wie eine Volksseuche ausbreiten kann. Das gilt besonders für tropische und subtropisch gelegene Länder, in denen die Trink- und Gebrauchswasserversorgung nicht einwandfrei ist. So ist z. B. in Brasilien und Ägypten auf diese Weise die Krankheit weit verbreitet worden. Die während der trockenen Jahreszeit oft sehr lange stagnierenden Wassertümpel, die in der Regenzeit sich angesammelt haben (Brasilien) oder aus der Überschwemmungszeit der Flüsse zurückgeblieben sind (Ägypten), werden mit Ankylostomaeiern verunreinigt und geben allen Menschen, die das Wasser zu Gebrauchs- oder Trinkzwecken benutzen, Gelegenheit, sich von der Haut oder vom Mund aus zu infizieren. In Ägypten infizieren sich z. B. die Bauern beim Arbeiten in den überströmten Äckern, die sie mit nackten Beinen bearbeiten. Welche Infektionsart für die Verbreitung praktisch die größere Bedeutung hat, läßt sich schwer abschätzen. Die klimatischen und örtlichen Verhältnisse ermöglichen also die Entwicklung des Parasiten und seine Verbreitung, sie schaffen die Disposition für das Vorkommen der Ankylostomiasis als Volksseuche.

Bekämpfung und Prophylaxe.

Für die **Bekämpfung** der Krankheit gelten im wesentlichen dieselben Gesichtspunkte, die sich bei den bakteriellen Infektionskrankheiten bewährt haben. Der Kampf muß sich vor allen Dingen gegen den infizierten Menschen richten. Der Nachweis der Ankylostomainfektion muß durch die mikroskopische Untersuchung der Fäzes erbracht werden: die Feststellung der Anämie und Eosinophilie kann allein die Diagnose nicht entscheiden.

Die direkte **Untersuchung der Fäzes auf Eier** führt, wenn man sorgfältig arbeitet und eine größere Anzahl (3—6) Präparate durchmustert, zu praktisch befriedigenden Resultaten. Empfehlenswert ist

die von *Telemann* angegebene Technik der Stuhluntersuchung, die darin besteht, die durch ein Gemisch von Äther und Salzsäure zu gleichen Teilen homogenisierten Fäzes zu zentrifugieren und den Bodensatz zu mikroskopieren. Dieser Methode ist das sog. Kulturverfahren von *Looss* noch überlegen. Die Fäzes werden mit Tierkohle verrieben und 5—6 Tage in den Brutschrank gestellt. Es entwickeln sich dann aus den Eiern der Parasiten die Larven, die im Zentrifugat der stark mit Wasser verdünnten Fäzes leicht nachweisbar sind. *Bruns* konnte unter den ermittelten Wurmträgern 40% durch das mikroskopische Verfahren, 65% durch die Zentrifugiermethode, 99% durch das kulturelle Verfahren nachweisen. Die einfache mikroskopische Untersuchung versagte in 300 Fällen, das Zentrifugatverfahren in 217 Fällen, die kulturelle Methode aber nur in 4 Fällen.

Alle Personen, die durch den mikroskopischen Nachweis der Ankylostomaeier als infiziert erkannt sind, müssen ärztlich behandelt werden und dürfen einstweilen nicht in der Grube arbeiten. Nach Vollendung der Abtreibungskuren müssen sie noch ein Vierteljahr alle 3—4 Wochen ihre Fäzes auf Eier untersuchen lassen. Werden Würmer gefunden, so ist die Kur zu wiederholen. Erst wenn durch mehrfache mikroskopische Untersuchung festgestellt ist, daß die Fäzes dauernd frei von Eiern sind, dürfen die Betreffenden als geheilt und infektionsfrei betrachtet und zur Arbeit wieder zugelassen werden. Nach diesen Grundsätzen wird es gelingen, die Krankheit überall da, wo sie als Berufskrankheit festgestellt ist, möglichst einzudämmen.

Sehr wichtig ist die Belehrung über die Gefahren der Wurmkrankheit und ihre Verbreitung. Es muß den Arbeitern verboten sein, in den Gruben ohne gründliche Waschung der Hände, zu der reichlich Gelegenheit gegeben sein muß, Nahrung zu sich zu nehmen. Über Waschungen, Bäder und Kleiderwechsel müssen genaue Vorschriften in jeder Grube erlassen werden, deren Durchführung dauernd zu überwachen ist. Der Kot darf nur in die in möglichst großer Zahl und einwandfrei angelegten Aborte entleert werden; die Kübel der letzteren sind täglich auszuwechseln und zu desinfizieren.

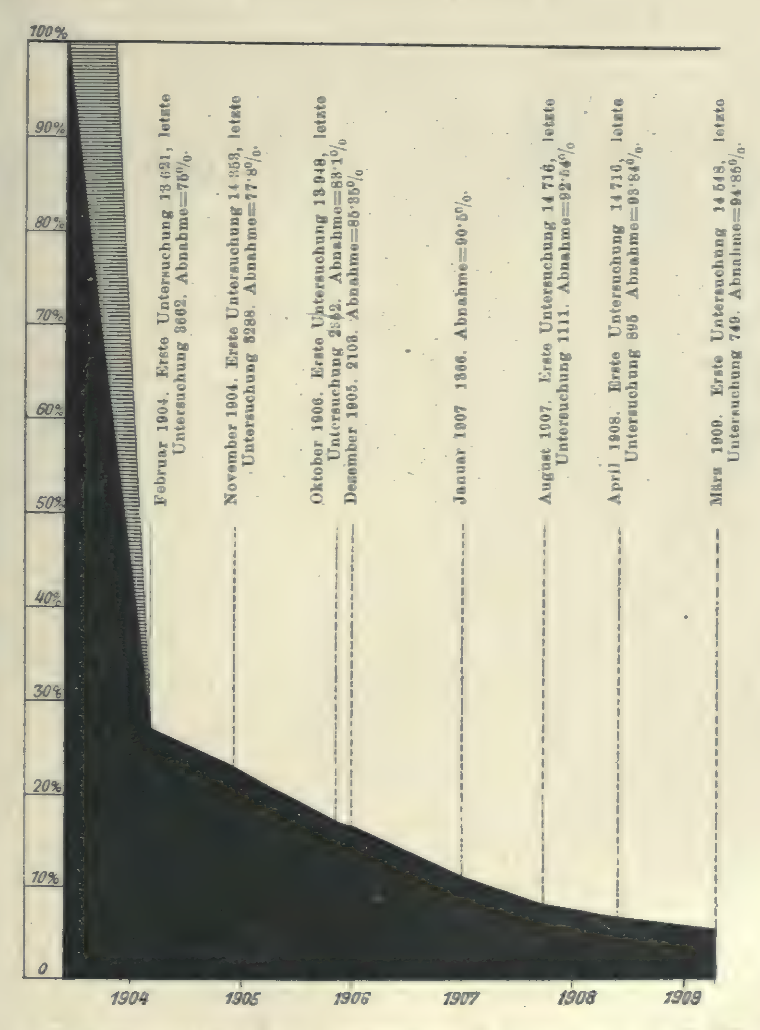
Beweiskräftige Zahlen über die Erfolge einer sachgemäßen Bekämpfung der Ankylostomiasis finden wir in dem von *Bruns* auf dem XIV. Internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie zu Berlin erstatteten Referate über die Ankylostomafrage im rheinisch-westfälischen Kohlenrevier. In diesen Bergwerksbezirken, die durch Zuwanderung italienischer, bei der Gotthardtunnel-Epidemie infizierter Arbeiter verseucht waren, wurde von *Bruns* die Gesamtuntersuchung fast aller Belegschaften durchgeführt. Durch den mikroskopischen Nachweis der Ankylostomaeier in den Fäzes ließ sich auf diese Weise ein annähernd zutreffendes Bild über die Verbreitung der Parasiten bei den Grubenarbeitern gewinnen. Bei allen Wurmbehafteten wurde eine gründliche Therapie eingeleitet und so lange fortgesetzt, bis bei mehrmaliger Untersuchung keine Wurmeier mehr in den Fäzes nachzuweisen waren. Die Erfolge dieses systematischen Vorgehens auf Grund der oft 10—15 mal wiederholten mikroskopischen Untersuchungen waren nicht zu verkennen. Die Zahl der auf diesen Grubenanlagen gefundenen Wurmbehafteten ist innerhalb weniger Jahre um etwa 95% gesunken (Fig. 213).

Desinfektionsmaßnahmen in den gesamten Schachtanlagen sind nach den Erfahrungen von *Bruns* und *Löbker* schwer durchführbar und nicht nötig, wenn die oben angeführten Verhütungsmaßregeln streng befolgt werden. Es ist aber außerdem noch zu verhüten, daß der Infektionsstoff durch infizierte oder kranke Personen von außen neu ein-

geschleppt wird. Nur dann dürfen Arbeiter in die gefährdeten Gewerbebetriebe aufgenommen werden, wenn sie durch genaue mikroskopische Untersuchung der Fäzes frei von Ankylostomaeiern befunden worden

Fig. 213.

Ergebnisse
der Wurmbekämpfung auf der verseuchten
Zechen des Oberbergamtsbezirkes Dortmund.
(Nach *Bruns*).



sind; 4 Wochen später findet eine neue Untersuchung statt. Durch diese Maßnahmen, deren Ausführung scharf kontrolliert werden muß, läßt sich die Infektionsgefahr auf ein Minimum herabsetzen.

In tropischen Ländern ist die Bekämpfung der Ankylostomiasis natürlich viel schwieriger und häufig infolge der besonderen Lebensgewohnheiten der Bewohner ganz undurchführbar. Es muß dann besonderer Wert auf die individuelle Prophylaxe gelegt werden, d. h. auf die Vermeidung der Berührung mit infektionsverdächtigen Materialien. Der Genuß roher Gemüse und Früchte und ungekochten Wassers spielt in warmen Ländern bei der Übertragung sicher eine große Rolle. Reinlichkeit, namentlich beim Essen und bei der Zubereitung der Speisen, ist prophylaktisch bei parasitären Krankheiten dieser Art von größter Bedeutung. Personen, die der Infektion durch die Haut ausgesetzt sind, können sich durch Einsalben oder Teeren (grüner Barbadosteer) der Haut, namentlich an Handrücken, Unterarmen und Beinen, bis zu einem gewissen Grade schützen.

Als wirksames Mittel zur Abtreibung der Würmer gilt das Thymol. Es wird, nachdem der Darm am Tage vor der Kur durch Kalomel entleert ist, in Dosen von 2 *g* in 1—2stündigen Pausen bis zur Gesamtmenge von 8—15 *g* in Oblaten oder Gelatinekapseln verabreicht. Dann werden Abführmittel gegeben. Bei schwächlichen Personen und Greisen, bei Nieren- und Herzkranken ist Vorsicht geboten, weil das Thymol Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann. Es erscheint im Urin, den es schwarz färbt, wieder. Außer dem Thymol eignet sich Extractum filicis maris in Mengen von 8—10 *g* zur Entfernung der Ankylostomen. Vielfach hat man auch Thymol und Extractum filicis kombiniert oder mit Eukalyptusöl zusammen gegeben.

Literatur.

Braun, Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 5. Aufl., Würzburg, C. Kabitzsch, 1915.

Bruns, Ankylostomiasis. Handb. der pathog. Mikroorgan., 2. Aufl., Bd. 8, 1913. — Über Ankylostomiasis. Deutsche med. Wochenschr., 1911. — Die mikroskopische Untersuchung der Fäzes in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung der Ankylostomiasis. (Bericht über den Stand der Wurmkrankheit im Ruhrkohlengebiet nach 10jähriger Bekämpfung.) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 78, 1914.

Fülleborn, Untersuchungen über den Infektionsweg bei Strongyloides und Ankylostomum und die Biologie dieser Parasiten. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Beiheft 5 zu Bd. 18, 1914.

Goldmann, Die Hygiene des Bergmannes. Halle, W. Knapp, 1903.

Huber, Bibliographie der klin. Helminthologie. München, J. F. Lehmann, 1893.

Leuckart, Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl., Leipzig 1886—1891.

Löbker, Die Ankylostomafrage. Verhandl. d. XIV. Intern. Kongr. f. Hygiene u. Demographie, Bd. 2. Berlin, A. Hirschwald, 1907.

Löbker u. *Bruns,* Über das Wesen und die Verbreitung der Wurmkrankheit mit besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens in deutschen Bergwerken. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 23.

Löhlein, Beiträge zur Pathologie der Eingeborenen von Kamerun. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Beiheft 9 zu Bd. 16, 1912.

Looss, Würmer und die von ihnen hervorgerufenen Erkrankungen. Handb. der Tropenkrankheiten, herausgeg. von *Mense.* 2. Aufl., Bd. 2, Leipzig, J. A. Barth, 1914. — Ztschr. f. klin. Med., Bd. 58, 1905.

Mosler u. *Peiper,* Tierische Parasiten. *Nothnagels* Handbuch der spez. Pathol. u. Therapie, Bd. 6, Wien, 1894.

Peiper, Fadenwürmer. Deutsche Klinik, Bd. 2. Wien und Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1903.

Seiffert u. *Müller,* Zentralbl. f. klin. Med., 1885.

Telemann, Nachweis von Parasiteneiern in Fäzes. Deutsche med. Wochenschr., 1908.

Tenholt, Münchener med. Wochenschr., 1905.

74. VORLESUNG.

Trichinosis.

Geschichtliches.

Die Trichinellen, die Erreger der Trichinenkrankheit (Trichinosis) des Menschen und der Tiere, wurden im Jahre 1835 von *James Paget,* damals Student der Medizin, entdeckt und zuerst von *Richard Owen* ausführlich als enzystierte Entozoen beschrieben. Nach *Braun* sind sie bereits im Jahre 1828 von *Peacock* und 1833 von *J. Hilton* in der Muskulatur des Menschen gesehen worden. Nachdem die Entdeckung durch *Henle* und *Bischoff* bestätigt war, wendeten sich bald hervorragende Kenner der Würmer dem eingehenden Studium dieser als Parasiten zunächst beim Menschen gefundenen Nematoden zu, *v. Sibold* und *du Jardin,* später namentlich *Zenker, Küchenmeister, Virchow* und *Leuckart.* Es ist das Verdienst von *Leuckart,* durch Verfütterung trichinöser Muskeln an Mäuse festgestellt zu haben, daß die eingekapselten Trichinen ihre Kapseln im Darmkanal dieser Tiere verlieren und schnell an Länge und Breite zunehmen. Wie *Stäubli* mit Recht hervorhebt, wurden durch diese experimentellen Forschungen aber nicht immer Fortschritte in der Erkenntnis der Entwicklung der Trichinellen erzielt. Bei dem damaligen Stand der Kenntnisse über die Eingeweidewürmer war es nicht verwunderlich, wenn verschiedene Forscher andere Wurmarten, z. B. Trichokephalen, als Entwicklungsstadien der Trichinellen auffaßten. Aber bald darauf beobachtete *Leuckart,* daß sich aus den jungen Darmtrichinellen geschlechtsreife Tierchen entwickelten, und daß nach der Befruchtung aus dem Uterus der Weibchen die Embryonen heraustraten. Als Darm, in dem diese Embryonen enthalten waren, an Tiere verfüttert wurde, gelang der weitere Nachweis, daß aus den Embryonen sich wieder Muskeltrichinellen bei dem neuen Wirt entwickeln; *Leuckart* stellte zuerst beim Menschen Erscheinungen der Trichinosis fest, die mit Lähmungen der Muskeln der Extremitäten und des Zwerchfelles einhergingen, und fast gleichzeitig wies *Zenker* nach, daß die Trichinellen unter Umständen auch tödlich verlaufende Infektionen hervorrufen können. Der Nachweis wurde bei der Leiche eines jungen Mädchens erbracht, das die Erscheinungen eines atypisch mit außerodentlich schmerzhaften Muskelerscheinungen verlaufenen Typhus dargeboten hatte. Bei der Sektion fanden sich keine Typhusgeschwüre, dagegen waren zahlreiche geschlechtsreife Trichinellen im Darm und Trichinellen ohne Kapsel in großer Menge in den Muskeln festzustellen. Das Fleisch des Tieres, von dem die Patientin genossen hatte, konnte noch untersucht werden und wies zahlreiche Trichinellen auf. Durch die weiteren Forschungen, bei denen sich auch *Klaus, Davaine, Fuchs* und *Pagenstecher* beteiligten, wurde dann der Entwicklungsgang der Trichinen ganz klargelegt. Sehr bald, nachdem die Ärzte durch die Beschreibung *Zenker*s auf das charakteristische Krankheitsbild aufmerksam geworden waren, wurden Trichineninfektionen in den verschiedensten Ländern und Orten beschrieben.

Die Frage, ob die Trichinen durch die Wanderratte nach Europa um 1800 eingeschleppt worden sind oder aber mit dem chinesischen Schwein, das zur Kreuzung mit dem europäischen im Anfang des 19. Jahrhunderts nach Europa eingeführt wurde, oder ob sie in Europa endogen waren, ist nach *Braun* strittig.

Verbreitung.

In Deutschland kamen nach den Angaben von *Stiles* in den Jahren 1860 bis 1880 8491 Erkrankungen mit 513 Todesfällen und

von 1881 bis 1896 6326 Erkrankungen mit 318 Todesfällen vor. Fast in allen Fällen konnte erwiesen werden, daß die Erkrankten rohes Fleisch, meist in Form von Wurst oder Schinken, genossen hatten. Berühmt geworden ist z. B. die große Epidemie von 1865 in Hadersleben in Sachsen mit 337 schweren Erkrankungen (unter 2000 Einwohnern) und 101 Todesfällen. Größere Trichinoseepidemien sind früher, als die Unsitte des Genusses rohen Hackfleisches noch weiter als heute verbreitet war, sicherlich häufiger vorgekommen, aber nicht richtig erkannt worden.

Seit der Einführung der obligatorischen Fleischbeschau sind die Trichinoseerkrankungen beim Menschen allmählich ständig zurückgegangen, besonders in Preußen und Sachsen, die früher das Hauptkontingent der Krankheitsfälle stellten. In Süddeutschland dagegen, wo sich die Trichinose unter den Schweinen erst in neuerer Zeit verbreitete, hat sich dementsprechend eine relative Zunahme der Erkrankungen auch beim Menschen gezeigt.

Auch in anderen europäischen Ländern und ebenso in Amerika und Asien kommen Trichineninfektionen beim Menschen vielfach vor. In Amerika ist die Trichinenkrankheit der Schweine weit verbreitet, dagegen Trichinosis beim Menschen sehr selten. Die Ursache ist darin zu suchen, daß die bei uns leider noch weit verbreitete Unsitte, rohes Fleisch zu essen, dort fast gar nicht angetroffen wird. Wie *Ostertag* angibt, ist die Trichinosis unter den Schweinen auch in Deutschland jetzt langsam im Abnehmen begriffen.

Ätiologie. Der Erreger der Trichinose ist die **Trichinella spiralis.** Das Männchen ist 1·4—1·6 *mm* lang und etwa 0·4 *mm* dick, während das Weibchen 3—4 *mm* lang und 0·6 *mm* dick ist. Die geschlechtsreifen Individuen finden sich im Darminhalt und in der Darmwand. Von ihnen werden die Embryonen geboren, die zum größten Teil nicht mit dem Darminhalt nach außen gelangen, sondern in die Gewebe eindringen und auf dem Wege des Blut- und Lymphstromes in die verschiedensten Organe verbreitet werden.

Als Wirte der Trichinellen kommen namentlich in Betracht zahme und wilde Schweine, ferner Ratten, Mäuse, Hunde und Katzen. In selteneren Fällen werden Trichinen beim Dachs, Marder, Waschbär und beim Fuchs gefunden. Auch auf Kaninchen, Mäuse und Meerschweinchen läßt sich die Trichinella übertragen, ebenso auf große Haustiere, z. B. Rinder, Pferde und Schafe.

Die Hauptverbreiter der Trichinose sind die Ratten. Sie infizieren sich durch Fressen der eigenen Artgenossen oder, wenn auch seltener, durch Fressen von Fäkalien, in denen Darmtrichinen enthalten sind. *Billings* fand, daß in einer Exportschlächterei in Boston 100% der untersuchten Ratten trichinös waren. In Deutschland haben *Fessler* und *Müller* in Abdeckereien und Schlächtereien bis zu 50% und mehr trichinöse Ratten festgestellt. Die Infektion der Schweine, Hunde, Katzen usw. erfolgt fast ausnahmslos dadurch, daß diese Tiere trichinöse Ratten fressen, während der Mensch sich wiederum durch den Genuß ungekochten oder ungenügend gekochten trichinösen Fleisches, am häufigsten durch Schweinefleisch infiziert.

Entwicklungskreislauf der Trichinellen.

Der Entwicklungskreislauf der Trichinellen läßt sich am besten nach experimenteller Verfütterung von trichinösem Fleisch an Versuchstieren studieren. Wenn man eine größere Anzahl von Tieren auf diese Weise infiziert und dann von Tag zu Tag ein Tier tötet und Darm und Organe genau untersucht, ergibt sich, daß schon ganz kurze Zeit nach der Verfütterung die eingekapselten Trichinen, die in dem Muskelfleisch enthalten waren, im Darm frei werden. Die Salzsäure des Magens löst die Kapseln auf. Im Duodenum und Jejunum bilden sich nun die geschlechtsreifen Trichinen, sogenannte Darmtrichinen. Schon nach wenigen Tagen findet die Begattung statt. Die Männchen sterben nach dieser ab, während die Weibchen sich in der Schleimhaut der Darmzotten und in den Drüsenapparaten des Darmes ansiedeln. Die aus den befruchteten Eiern hervorgehenden Embryonen werden teils in das Darmlumen, teils in die Darmwand geboren. Sie wandern in die Lymphspalten der Darmschleimhaut höchstwahrscheinlich aktiv ein, gelangen dann in die Lymphgefäße, in die Lymphdrüsen und von dort durch die großen Lymphgefäße in das Blut. *Stäubli* wies nach, daß sich vom 7. Tage nach der Infektion an bei Kaninchen und Meerschweinchen die Trichinellen in großer Menge im Blut finden. Sie werden durch den Blutstrom in den ganzen Körper gebracht und in den quergestreiften Muskeln, zu denen sie offenbar durch chemotaktische Vorgänge hingezogen werden, abgelagert. Das Leben der Darmtrichinen ist ein ziemlich beschränktes. Nach höchstens 7—8 Wochen sterben sie ab, und damit hört das Übertreten junger Embryonen in die Blutbahn und in das Blut auf. In den Muskeln suchen die jungen Trichinen sehr bald die Primitivbündel auf. Dort wachsen sie zunächst in die Dicke; erst später erfolgt eine starke Streckung. Nach ungefähr 14 Tagen haben die Muskeltrichinellen das 8—10fache ihrer ursprünglichen Größe erreicht und rollen sich nun, um ihre Oberfläche für die Einkapselung zu verringern, spindelförmig auf. Wenn dieser Vorgang nach ungefähr 5—6 Wochen beendet ist, folgt das Stadium der Enzystierung.

Morphologie der Muskeltrichinellen.

Die Größe der Muskeltrichinellen schwankt zwischen 0·8 und 1 *mm*. Der Parasit weist im Innern eine ziemlich weitgehende Differenzierung auf. Es hat sich ein Darm mit Mund- und Afteröffnung gebildet, und auch das Genitalsystem ist bereits ausgebildet. Der ganze Körper ist von einer feinen Kutikula überzogen, an der sich nach *Leuckart* eine Längsstreifung erkennen läßt. Die Geschlechtsorgane und der Darm liegen frei in der Leibeshöhle. Im vorderen Teil befindet sich der Ösophagus, im hinteren Teil der Magen, die Geschlechtsdrüsen und das Darmrohr. Bemerkenswert ist noch der sogenannte *Farré*sche Körnerhaufen, über dessen Natur man noch nicht orientiert ist. Das latente Ruhestadium der Trichinellen kann außerordentlich lange dauern. Die Kapsel wird vielfach mit Kalksalzen imprägniert und dient zum Schutze der erwachsenen Trichinellen. Eingekapselte Trichinen finden sich nur in dem quergestreiften, mit Sarkolemma ausgestatteten Muskelgewebe (Taf. **112**, *Fig. 1*). Die von Trichinellen befallenen Muskelfasern gehen, wie sich an Schnitten erkennen läßt, zugrunde. Da im Herzen quergestreifte Fasern nicht vorhanden sind, können sich in ihm die Muskeltrichinen nicht entwickeln, wenn auch eine Myokarditis entsteht. Die durch den Blutstrom dorthin

gebrachten Trichinellen sterben vielmehr im Herzmuskel ab oder wandern in das Perikard aus. Die Verkalkung kann auch auf die Trichinellen selbst übergreifen, nachdem diese abgestorben sind. Die Trichinellen-Zysten liegen meist in der Längsrichtung der Muskelfasern. Sie finden sich nicht in allen Muskelgeweben gleichmäßig, sondern in bestimmten Muskelgruppen als Lieblingsstätten angehäuft, namentlich in den Atmungsmuskeln (Zwerchfell, Kehlkopf-, Bauch- und Interkostalmuskeln).

Krankheitsbild.

Die **klinischen Erscheinungen** der Trichinose äußern sich in der Regel zunächst in Magen-Darmbeschwerden, vor allem Erbrechen und Durchfällen. Dann stellen sich große Muskelmüdigkeit, Konjunktivitis, Ödeme der Augenlider und später oft auch des Gesichtes und vielfach brettharte, äußerst schmerzhafte Schwellungen der Muskeln ein. Das Fieber hat einen unregelmäßigen Typus und pflegt nicht sehr hoch zu steigen, kann bei leichten Fällen auch ganz fehlen. Weiterhin werden beobachtet Störungen der Augenbewegungen und der Atmung, Heiserkeit, Aphonie, Darmblutungen, Nasenblutungen, Ekchymosen auf Haut und Schleimhäuten, Prurigo, Herpes, Miliaria, Pusteln, Furunkel, enorme Schweiße, Ödeme der Extremitäten, Abschuppung der Haut, selten größerer Dekubitus, Bronchialkatarrhe, hypostatische und katarrhalische Pneumonie und trockene und eitrige Pleuritis *(Merkel* und *Seifert, Borndorf).* In den tödlich verlaufenden Fällen beschließen Kollapserscheinungen mit Delirien usw. die Szene. Auffällig ist die starke Eosinophilie des Blutes, die schon tagelang vor den Erscheinungen der Muskeltrichinose einsetzt. Sie beginnt nach *Schleips* Ansicht mit dem Freiwerden der Trichinen aus den Kapseln im Darm und wird durch giftige Stoffwechselprodukte hervorgerufen, die positiv chemotaktisch auf die eosinophilen Blutzellen und ihre Bildungsstätten im Knochenmark wirken.

Leichte Fälle währen 3—6 Wochen, schwere bis zu vielen Monaten. Tödlicher Ausgang wurde in einzelnen Epidemien bis zu 30 % der Fälle beobachtet, die Mortalität kann aber auch viel geringer sein; *His* sah unter 60 Trichinosefällen, die er 1915 in Nordpolen feststellte, nur einen tödlich verlaufen. Der Beginn der Erkrankung tritt zumeist 1—10 Tage nach Aufnahme des trichinösen Fleisches ein *(Seifert).*

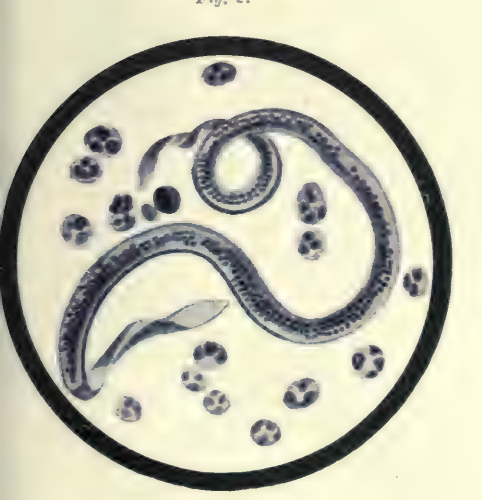
Diagnose.

Die **Diagnose** der Trichinose ist zu Beginn der Krankheit klinisch schwierig und wird daher häufig nicht richtig gestellt. Statt Trichinose wird Sepsis, Typhus usw. angenommen. Eine sichere Entscheidung ist nur durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes und exzidierter Muskelstückchen möglich. Der Nachweis der Embryonen im zirkulierenden Blut, auf den für diagnostische Zwecke zuerst *Schleip* aufmerksam gemacht hat, gelingt nach *Stäubli* am leichtesten, wenn man das Blut, um Gerinnung zu verhüten und eine Auflösung der roten Blutkörperchen herbeizuführen, in 3proz. Essigsäure bringt und dann zentrifugiert. Am zahlreichsten werden die jungen Trichinellen zwischen dem 15.—23. Tag gefunden. Will man Trichinellen im Muskelgewebe des Lebenden feststellen, so muß man durch sorgfältiges Abtasten besonders druckempfindliche Stellen der Extremitätenmuskeln aussuchen und hier zur Untersuchung etwa erbsengroße Stellen ausschneiden. Namentlich an den Sehnenansätzen liegen diese

Fig. 1.

Schnitt durch Muskel mit Trichinellen.
(Nach *Stäubli.*)

Fig. 2.



Microfilaria nocturna.
Hämatoxylinfärbung.
(Nach *Schilling.*)

Fig. 3.



Microfilaria perstans.
Methylenblaufärbung.
(Nach *Schilling.*)

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Stellen, denn dort machen nach *Zenker* und *Curschmann* die Embryonen beim Durchwandern des Muskels halt „wie die Viehherde am Hindernisse“. *His* gelang der Nachweis der Trichinellen in exzidierten Muskelstückchen bei $^1/_3$ der Fälle, meist am 8—12. Krankheitstage. Wichtig ist die Untersuchung des der Infektion verdächtigen Fleisches.

Therapie.

Eine **ätiologische Therapie** der entwickelten Krankheit durch parasitentötende Mittel ist bisher noch nicht erzielt. Salvarsan ist wirkungslos. Die Behandlung der Kranken besteht in Ausspülung des Magens, wenn in ihm noch Trichinellen anzunehmen sind, und Darmentleerung durch Kalomel usw., ist im übrigen aber rein symptomatisch.

Prophylaxe.

Die **Prophylaxe** der Trichinose ist einerseits eine staatliche, auf sanitätspolizeilichem Gebiet liegende und andrerseits eine persönliche. In vielen Staaten ist die Trichinenschau durch gesetzliche Maßnahmen eingeführt, so z. B. in Preußen seit 1877 die obligatorische Untersuchung des Schweinefleisches für gewerbliche Schlachtungen. Es wird dabei so verfahren, daß von jedem Schwein von den Muskeln, die Lieblingssitze der Trichinellen sind, je ein Stück entnommen und in 6 kleine Teile zerlegt wird. Jeder Teil wird zwischen 2 Objektträgern zerquetscht und mikroskopisch untersucht. Das Fleisch trichinöser Schweine wird als Nahrungsmittel nicht zugelassen.

Die persönliche Prophylaxe sollte von niemand außer acht gelassen werden, denn selbst die obligatorische Trichinenschau kann das Vorkommen von Trichinoseepidemien nicht völlig verhindern. Die Unsitte, rohes oder ungenügend gekochtes Fleisch zu genießen, sollte allmählich aus den Kulturländern verschwinden.

Literatur.

Askanazy, Die Lehre von der Trichinosis. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 15. 1894.
Blank, Über Trichinose. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 132, 1920.
Braun, Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 5. Aufl., 1915.
Edelmann, Lehrbuch der Fleischhygiene. 2 Aufl., Jena, G. Fischer, 1907.
His, Beobachtungen über Trichinose. Med. Klinik, 1917.
Leuckart, Untersuchungen über Trichina spiralis. Göttingen 1860.
Merkel, Handbuch der Therapie von *Penzoldt-Stintzing,* Bd. I.
Owen, Transact. zool. soc. London, 1, 1835.
Riess, Trichinenkrankheit. Real-Enzyklopädie d. gesamt. Heilkunde, herausgeg. von *A. Eulenburg,* 4. Aufl., Bd. 14. Berlin u. Wien, Urban & Schwarzenberg, 1913.
Schleip, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 80.
Seifert, Die tierischen Parasiten des Menschen. Klinisch-therapeutischer Teil. 4. Aufl., 1908.
Stäubli, Trichinose. Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl., Bd. 8, 1913.
Stiles, Proc. path. soc. Philadelphia, N. S. 4, 1910.
Virchow, Darstellung der Lehre von den Trichinen. Berlin 1864 und 1865.
Zenker, Über die Trichinenkrankheit. Arch. f. path. Anatomie, 1860. — Beitrag zur Lehre von der Trichinenkrankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med., I, 1866.

75. VORLESUNG.

Filariosis.

Von den Nematoden spielen außer den Trichinen in der menschlichen Pathologie, und zwar ausschließlich in den Tropen und subtropischen Ländern, die Filarien als Blut- und Gewebsschmarotzer eine große Rolle. Sie wurden im Jahre 1863 von *Démarquay* entdeckt und später namentlich von *Lewis* und *Manson* eingehender studiert. Unsere Kenntnisse über die Bedeutung, Verbreitung und Übertragung der Filarien sind in neuerer Zeit sehr vertieft worden, weisen aber noch mannigfache Lücken auf. Es bedarf zu deren Ausfüllung noch langdauernder und umfangreicher Studien, die sich besonders auch auf Filarienerkrankungen bei Tieren erstrecken müssen.

Die Filarien des Menschen werden größtenteils durch blutsaugende Insekten übertragen. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse an den medizinisch wichtigsten Arten der Filarien sind in dem auf S. 1341 wiedergegebenen Schema zusammengestellt. Die Angaben stammen von *Fülleborn* und *Rodenwaldt,* die sich um die Erforschung dieser Blutschmarotzer große Verdienste erworben haben.

Einteilung der Filarien.

Man teilt die Filarien zweckmäßig in 2 Gruppen ein. Die erste von ihnen umfaßt die Arten, bei denen die jungen Stadien als mikroskopisch kleine Würmchen — Mikrofilarien — im Blut angetroffen werden, die zweite die Arten, deren Larven nicht in die Blutbahn des Wirtes übertreten, sondern von den Weibchen direkt nach außen entleert werden. Zwischen diesen beiden Gruppen steht die Onchocerca volvulus, bei der das Eindringen der Larven in das Blut wahrscheinlich, aber noch nicht sicher erwiesen ist.

Die geschlechtsreifen Filarien sind meist haardünne Würmchen von Spannlänge. Sie haben ihren Sitz im Bindegewebe oder im Lymphgefäßsystem und sind demgemäß der Untersuchung nur unter besonderen Verhältnissen zugänglich. Sie leben im Körper des Infizierten oft lange Zeit, ohne nennenswerte Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Die von den erwachsenen Würmern produzierten Mikrofilarien sind bei den zur ersten der obengenannten Gruppen gehörigen Arten im Blut meist unschwer nachzuweisen.

Filaria Bancrofti.

1. Die **Filaria Bancrofti,** die wichtigste der menschlichen Filarien, auch Fil. sanguinis hominis genannt, ist in fast allen tropischen und subtropischen Ländern verbreitet. In Europa kommt sie anscheinend

nur in Südspanien vor. Von den geschlechtsreifen Tieren ist das Weibchen 75—90 *mm* lang und 0·24—0·28 *mm* dick, während das Männchen nur etwa 45 *mm* lang und 0·1 *mm* dick ist. Der knopfartige Kopf ist vom Rumpf etwas abgegrenzt, das Hinterende breit abgerundet und beim Männchen spiralig eingerollt.

Namen der Geschlechtstiere	Sitz der Geschlechtstiere	Larven		Übertragung	Verbreitung	Krankheitserscheinungen
		Namen	Aussehen			
A. Filarien, deren Larven im Blute nachgewiesen sind:						
1. Fil. Bancrofti	Lymphgefäße und Lymphdrüsen	Mikrofil. nocturna	Relativ groß und in Scheide	Verschiedene Culex- und Anopheles-Arten	In zahlreichen tropischen und subtropischen Ländern	Lymphstauungen, Lymphdrüsenschwellungen, chylöse Ergüsse, Abszesse, Prädisposition zu tropischer Elephantiasis
2. Fil. loa	Bindegewebe, mitunter Lymphgefäße	Mikrofil. diurna		Bestimmte Stechfliegen (Chrysops-Arten)	Afrika: Westküste und Uganda	Sog. Calabarschwellungen. Filarienabszesse. Filarienfieber?
3. Fil. perstans (Acanthocheilonema perstans)	Subperitoneales Binde- und Fettgewebe	Mikrofil. perstans	mit relativ stumpfem Schwanz } meist klein und ohne Scheide	Wahrscheinlich Mücken	Tropisches Afrika und Britisch-Guayana	Nicht besonders charakteristisch, mitunter ähnlich wie bei Fil. loa
4. Fil. Demarquayi		Mikrofil. Demarquayi	mit spitzem Schwanz	Wahrscheinlich Mücken	Westindien und Britisch-Guayana	Keine
B. Filarien, deren Larven vielleicht ins Blut gelangen können, in ihm aber noch nicht sicher nachgewiesen sind:						
5. Onchocerca volvulus	Bindegewebe	Mikrofil. volvulus	Groß, ohne Scheide, spitzschwänzig	Anscheinend Stechmücken	Tropisches Westafrika	Gutartige fibromähnliche Hautgeschwülste
C. Filarien, deren Larven sicher nicht ins Blut gelangen:						
6. Dracunculus medinensis	Bindegewebe	Mikrofil. medinensis	Sehr groß, mit langem, dünnem Schwanz	Durch Wasser (Cyclops-Arten) übertragen	Arabien, Indien, tropisches Afrika, tropisches Südamerika	Furunkelähnliche Geschwüre, aus denen der Wurm nach außen durchbricht

Die Larven werden Mikrofilariae nocturnae genannt, weil sie vorwiegend zur Nachtzeit in das Blut übertreten. Sie sind etwa 0·3 *mm* lang und entsprechen in ihrer Dicke dem Durchmesser eines roten Blutkörperchens. Die ziemlich erheblichen Schwankungen in den Größenangaben der einzelnen Autoren beruhen zum Teil wohl auf Verschiedenheiten in den Präparationsverfahren. Die Mikrofilarien sind sehr lebhaft beweglich und von einer sackartigen Scheide umgeben, in der sie sich bald nach vorn, bald nach hinten bewegen (Taf. **112,** *Fig. 2*).

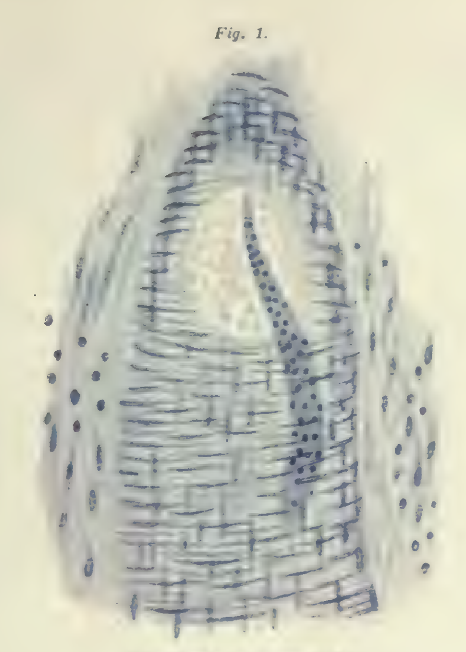
Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß in der Regel das Ausschwärmen der Bancrofti-Mikrofilarien in die Abend- und Nachtstunden fällt. Am Tage findet man im Blute nur selten vereinzelte Exemplare, gegen Abend nimmt ihre Zahl wesentlich zu, um gegen Mitternacht ihre höchste Frequenz (bis zu 600 Stück und mehr in einem Bluttropfen) zu erreichen und gegen Morgen wieder herabzugehen. Für diese Periodizität konnte eine einwandfreie Erklärung noch nicht aufgestellt werden. Offenbar hängt sie auch mit den Lebensgewohnheiten des Infizierten zusammen. Läßt man letzteren, wie zuerst *Mackenzie* gezeigt hat, am Tage schlafen und nachts wachen, so kehrt sich der Turnus nach 3—4 Tagen um und wird wieder normal, wenn die betreffende Person zu ihrer alten Gewohnheit zurückkehrt. „Es sind anscheinend noch unbekannte, in dem Chemismus des Stoffwechsels des Wirtes liegende Ursachen, welche die Filarien bei normaler Lebensweise des Wirtes höchst zweckmäßig zu denjenigen Stunden im Blutwechsel der Haut auftreten lassen, in denen sie die meisten Chancen haben, von den besonders abends und nachts saugenden Mücken, ihren Zwischenwirten, aufgenommen zu werden" *(Fülleborn* und *Rodenwaldt).* Während des Tages halten sich die Mikrofilarien der typischen Varietäten im Kapillargebiet der inneren Organe, vorwiegend der Lunge, auf.

Der beschriebene Turnus ist aber keineswegs allen Bancrofti-Stämmen eigen. In bestimmten Gegenden, z. B. in der Südsee und auf Samoa, wird er nicht beobachtet, in anderen wieder ist er weniger charakteristisch ausgeprägt, obwohl keinerlei Unterschiede an den Würmern und Mikrofilarien feststellbar sind, die eine zoologische Abtrennung verschiedener Arten rechtfertigen könnten. Es muß sich also um Charakteristika der Wurmvarietäten handeln, deren Gründe wir noch nicht übersehen können.

Übertragung.

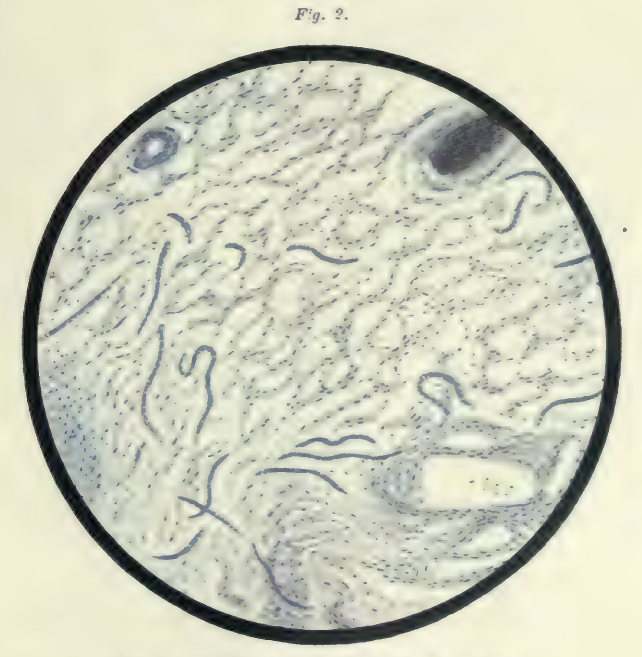
Die Übertragung der Filaria Bancrofti erfolgt durch Stechmücken. Bei verschiedenen Culex- und Anophelesarten wurde die Fähigkeit, durch den Stechakt die Würmer zu übertragen, experimentell bewiesen, doch scheinen nicht alle Arten hierfür geeignet zu sein. Wenn die Mücke von einem Filarienträger Blut gesogen hat, befreien sich die Mikrofilarien im Mückenmagen aus ihrer Scheide und dringen von hier aus in die Thoraxmuskulatur ein. Dort wachsen sie in 2 bis 6 Wochen — je nach der Außentemperatur — zu dünnen Würmern von etwa 1·5 *mm* Länge heran, die zum Kopf und in die Rüsselscheide der Mücke vordringen. Beim Stechen erfolgt dann die Einimpfung der Würmer in die Haut. Es ist nicht notwendig, daß die Übertragung durch den Stechakt selbst erfolgt; möglicherweise dringen die Filarien nach dem Stich von der Hautoberfläche in den Stichkanal ein.

Fig. 1.



Mikrofilarie in einem Gefäß.

Fig. 2.



Schnitt durch Drüse mit zahlreichen Mikrofilarien.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



Aber auch ohne einen solchen präformierten Kanal können sie in die Tiefe dringen, wie *Fülleborn* bei Versuchstieren nachwies, denen er reife Filarienlarven auf die unverletzte Haut brachte. Im Körper des Menschen gebrauchen die Larven anscheinend längere Zeit, bis sie zu völlig geschlechtsreifen Würmern heranwachsen. Letztere haben wahrscheinlich eine lange Lebensdauer, da mehrfach beobachtet worden ist, daß Krankheitserscheinungen bei Menschen erst mehrere Jahre nach dem Verlassen infizierter Gegenden auftraten.

Pathogene Wirkungen.

Die Filaria Bancrofti ruft bei den mit ihr infizierten Menschen keineswegs immer krankhafte Zustände hervor, sondern lebt in der größeren Mehrzahl der Fälle als harmloser Parasit im Organismus, ohne die Gesundheit zu stören. So fand *Looss* bei seinen Untersuchungen in Westindien, daß nur 35·5% der von ihm ermittelten Filarienträger Krankheitserscheinungen aufwiesen. Nur wenn die lebenden erwachsenen Würmer größere Lymphgefäßstämme oder den Ductus thoracicus verstopfen, kommt es zu schweren Folgeerscheinungen. Es entstehen dann je nach der Lage und Funktion des betroffenen Gebietes und dem Grade der Stauung Abszesse der zugehörigen Lymphdrüsen, variköse Schwellungen der Leisten- und Achseldrüsen, chylöse Ergüsse in die Harnwege (Chylurie), in die Bauchhöhle (chylöser Aszites) oder in den Darm (chylöse Diarrhoe), Lymphstauungen an der äußeren Haut (Lymphskrotum, Lymphvarizen) und in den inneren Organen (Orchitis, Chylozele und Elephantiasis der Glieder, der Genitalien, des Kopfes, der Mammae und zirkumskripter Hautstellen (*Manson*).

Die häufigste direkte Folge der Ansiedlung der Filaria Bancrofti beim Menschen ist eine Lymphangitis, die mit Schüttelfrost einsetzt und zu mehrtägigem Fieber führt. Die Haut schwillt über den verdickten Lymphgefäßen stark an. Der Anfall geht nach einigen Tagen vorüber. Kommt es durch die häufig rezidivierenden Entzündungen (Elephantoid fever) zu einer Verlegung der Lymphgefäße, so entwickelt sich die sog. „Elephantiasis Arabum", hauptsächlich an den unteren Extremitäten, am Skrotum und Penis und an den Schamlippen. Es entsteht eine gewaltige Verdickung der Haut, wodurch die Gliedmaßen geradezu unförmig werden. Vielfach ist die Hauterkrankung auch sklerodermartig.

Die Wirkung der Filarien im Lymphgefäßsystem ist wahrscheinlich nicht lediglich eine mechanisch verstopfende, sondern es kommt wohl auch durch sekretorische Reizung zu einer Hypertrophie der Intima und zu Entzündungsprozessen. In der Haut und im Unterhautzellgewebe treten infolge der Filarienwirkung Sekundärinfektionen durch Kokken oder andere Mikroorganismen auf, die die schweren irreparablen Veränderungen zum wesentlichen Teil mitbedingen.

Besondere Erwähnung verdient die für den Tropenarzt wichtige Tatsache, daß auch anfallsweise auftretende Chylurie häufig durch Filariainfektion bedingt ist. Die Anfälle verlaufen mit Fieber. Im Urin sind Fett, Blut und Filarialarven nachweisbar.

Therapeutisch kommt neben Bettruhe und fettfreier Diät die innerliche Anwendung von Oleum Santali, Methylenblau und Thymol in Frage (*Seifert*).

Filaria loa.

2. Die **Filaria loa** ist an der Westküste Afrikas und nach neueren Berichten auch in Uganda heimisch. Ihre Übertragung erfolgt durch bestimmte Stechfliegen (Chrysops dimidiatus und Chry-

sops silacea.) Das geschlechtsreife Weibchen ist 45—63 *mm* lang und etwa 0·5 *mm* dick, das Männnchen hat eine Länge von 25—35 *mm* und eine Dicke von 0·2—0·4 *mm*. Der weißliche Wurm wird durch kleine durchscheinende Wärzchen besonders charakterisiert, die fast die ganze Oberfläche oberflächlich bedecken. Der Kopf ist nicht abgeschnürt, sondern nur etwas schmäler als der hinter ihm gelegene Teil des Rumpfes und läuft konisch zu.

Die zugehörige Mikrofilaria diurna ist der oben beschriebenen Mikrofilaria nocturna ähnlich, wird aber im Gegensatz zu ihr fast ausschließlich zur Tageszeit im peripheren Blut angetroffen. Die Filaria loa hat ihren Lieblingssitz im Unterhautbindegewebe, namentlich an der Außenseite der Extremitäten, wird aber gelegentlich auch in Lymphgefäßen angetroffen. Bei Obduktionen findet man im Körper der Infizierten meist eine größere Zahl der Würmer. Ebenso wie die Filaria Bancrofti hat auch die Filaria loa anscheinend eine mehrjährige Lebensdauer. Die Mikrofilarien sind an sich harmlos, treten aber oft in großen Mengen in das Blut und sind mehrfach auch im Urin und im Speichel nachgewiesen worden.

Die Filaria loa ist dadurch besonders charakterisiert, daß sie Wanderungen unter der Haut vornimmt. Man kann die schlängelnden Bewegungen des Wurmes unter der Haut manchmal deutlich fühlen und unter Umständen auch sehen. Wenn die Filarien sich mit der Pinzette fassen lassen, glückt gelegentlich auch ihre Exzision. Deutlicher und leichter sind sie unter der Konjunktiva und der Haut der Lider sichtbar. Sie rufen hier geringere oder stärkere Reizerscheinungen (stechende Schmerzen, Konjunktivitis, Lidödem, Sehstörungen) hervor, die mit dem Verschwinden des Wurmes wieder nachlassen *(Martens)*.

Auf die Wanderungen dieser Filarien sind auch die sogenannten Kalabar- oder Kamerunschwellungen zurückzuführen, die sich bei den Filarienträgern ganz plötzlich einstellen. Es handelt sich um teigige oder pralle, nicht scharf begrenzte Schwellungen, die an beliebigen Körperstellen, namentlich am Kopf, an den Unterarmen und Händen, in den Knöchelgegenden und an den Füßen unter Rötung, Spannung und Hitzegefühl in der Haut entstehen und nur in mäßigem Grade druckempfindlich sind. Daß diese Schwellungen durch die Filarien verursacht werden, geht daraus hervor, daß auch sie wandern und nach $^1/_2$—4 Tagen wieder verschwinden. Oft treten neue Schwellungen gleicher Art längere Zeit hindurch an verschiedenen Körperstellen auf, sodaß die Kranken immerhin nicht unerheblich zu leiden haben. Im Gesicht können die Kalabarschwellungen entstellend wirken, an den Händen beeinträchtigen sie oft die Gebrauchsfähigkeit in stärkerem Grade. Über die Ursache dieser Erscheinungen ist genaueres noch nicht bekannt. Vielleicht handelt es sich um eine vorübergehende Verstopfung von Hautlymphgefäßen durch die Würmer. Nach *Fülleborn* und *V. Schilling* ist es jedoch wahrscheinlicher, daß sie durch gewisse toxische Absonderungsprodukte der Würmer veranlaßt werden, die sich in dem befallenen Gewebe anreichern. Sie sollen sich bei den Infizierten unter Umständen auch durch äußere Reize hervorrufen lassen, sodaß die Gegenwart der Würmer selbst an der Schwellungsstelle nicht notwendig zu sein scheint.

Außer den beschriebenen Schwellungen führt die Filaria loa häufig auch zu tiefsitzenden Muskelabszessen *(Külz)*. Im ganzen ist sie jedoch wesentlich gutartiger als die Filaria Bancrofti. Bemerkenswert ist die auffallende Steigerung der eosinophilen Blutzellen, die man bei den an dieser Filarienkrankheit Leidenden festgestellt hat.

Filaria perstans.

3. Die **Filaria (Acanthocheilonema) perstans** wird im tropischen Afrika in sehr weiter Verbreitung gefunden, sodaß in einzelnen Gebieten nach den Feststellungen von *Koch, Low, Cook, Ziemann* u. a. bis zu 85% der Eingeborenen infiziert sind. Häufig kommt sie neben der Filaria Bancrofti oder der Filaria loa vor.

Das geschlechtsreife Weibchen mißt 50—80 *mm* in der Länge und etwa 0·12 *mm* in der Breite, das Männchen etwa 35—45 *mm* bzw. 0·08 *mm*. Der Kopf zeigt, ähnlich wie bei der Filaria Bancrofti, eine Abschnürung vom Rumpf. Die Kutikula hat an der Spitze des eingebogenen Schwanzes bei beiden Geschlechtern zwei mitraähnliche dreieckige Fortsätze. Die erwachsenen Würmer halten sich vorwiegend im intraperitonealen Binde- und Fettgewebe auf und wandern in diesem umher.

Die Mikrofilarien (Taf. **112**, *Fig. 3*) sind bei Tag und Nacht gleichmäßig im Blut nachweisbar. Sie sind 0·2—0·3 *mm* lang und etwa 0·005 *mm* dick, haben keine Scheide und führen sehr lebhafte Bewegungen aus, bei denen sie sich abwechselnd strecken und verkürzen. In welchem Zwischenwirt sich die Entwicklung dieser Filarie vollzieht, steht noch nicht fest. Die Untersuchungen, die hierüber an einer Reihe von Culex- und Anophelesarten sowie an Fliegen angestellt wurden, hatten noch kein klares Ergebnis. Die meisten Autoren neigen dazu, Mücken als Überträger anzunehmen. Die Annahme von *Feldmann, Wellmann* und *Low*, daß der Ornithodorus moubata (s. S. 806) der Überträger sei, kann nicht als bewiesen gelten.

Besonders charakteristische Krankheitserscheinungen können der Filaria perstans nicht zugeschrieben werden. Nach *Fülleborn* kann sie Hautschwellungen, ähnlich wie die Filaria loa, ferner Abszesse und Filarienfieber mit Lungenerscheinungen hervorrufen.

Filaria Demarquayi.

4. Harmlos ist die **Filaria Demarquayi,** die im tropischen Amerika heimisch ist. Unsere Kenntnisse über diese Filarienart sind noch sehr lückenhaft. Sie hat viel Ähnlichkeit mit der Filaria perstans und bevorzugt wie diese anscheinend das mesenteriale Fettgewebe. Die Mikrofilarien haben einen spitzen Schwanz und unterscheiden sich dadurch deutlich von denen der Filaria perstans. Als Überträger nimmt man auch hier Mücken an.

Onchocerca volvulus.

5. Die **Filaria** oder **Onchocerca volvulus** ist ebenfalls noch nicht genügend erforscht. Sie wird in Westafrika gefunden. Das geschlechtsreife Männchen hat eine Länge von etwa 3 *cm* und eine Dicke von 0·14—0·2 *mm*. Das Weibchen kann nach den Feststellungen von *Prout, Rodenwaldt* u. a. eine Länge von 35—40 *cm* erreichen und mißt an der dicksten Stelle etwa 0·33 *mm* im Umfang; es hat eigenartige, tonnenreifartig vorspringende Kutikularverdickungen. Die 0·24—0·3 *mm* langen und im Mittel 0·006—0·007 *mm* dicken Mikrofilarien haben einen spitzen Schwanz und keine Scheide.

Onchocerca volvulus verursacht beim Menschen eigenartige, langsam bis zu Haselnußgröße anwachsende Hautgeschwülste, die kleinen subkutanen Lipomen oder Fibromen ähnlich sind und viele Jahre und Jahrzehnte bestehen bleiben, ohne ihren Träger wesentlich zu stören. Da sich sehr oft eine größere Anzahl von Einzelknoten an einer Stelle dicht aneinanderdrängt, entstehen schließlich Tumoren von der Größe eines Apfels. Besonders häufig sind die seitlichen Partien des Brustkorbes Sitz der Geschwülste. Im Innern der Knoten, die nur in seltenen Fällen in Entzündung oder Abszedierung übergehen, trifft man in einer gelblichen, schleimigen, leukozytenreichen Flüssigkeit eine größere Zahl zusammengeknäuelter Würmer beiderlei Geschlechts und zahlreiche freie Mikrofilarien an. Letztere sind auch in der bindegewebigen Tumorwand nachweisbar; daß sie aber von hier aus in größere Lymphgefäße und dann später in das Blutgefäßsystem eindringen, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt, im Hinblick auf die Verhältnisse verwandter Arten, die bei Pferden gefunden werden, aber wahrscheinlich.

Auch die Filaria volvulus wird anscheinend durch Stechmücken übertragen.

Filaria medinensis.

6. Die **Filaria medinensis,** auch **Dracunculus medinensis** und Medina- oder Guineawurm genannt, ist neben der Filaria Bancrofti die wichtigste und wegen der charakteristischen Erscheinungen, die sie beim Menschen hervorruft, in ihren Heimatsländern (Arabien, Persien, Indien, tropisches Afrika und Amerika) seit den ältesten Zeiten bekannt. Der Medinawurm ist im Vergleich zu den bisher genannten Filarien sehr lang. Das Weibchen ist nach *Ewart* 32—120 *cm,* im Mittel 90 *cm* lang und 1·5—1·7 *mm* dick; über das Männchen ist sicheres nicht bekannt, da es beim Menschen bisher einwandfrei nicht festgestellt worden ist. Der Körper ist zylindrisch, wird nach hinten zu schmäler und trägt am Hinterende ein stachelartiges Haltorgan. Die Farbe des Wurmes ist weiß, nur die Seitenteile zeigen je ein schwarzes Band. Der sonstige Bau der Filaria medinensis bedarf noch eingehender zoologischer Untersuchungen. Die Larven sind 0·5 bis 0·75 *mm* lang und 0·015—0·025 *mm* dick und haben einen langen dünnen Schwanz, während ihr Kopfende leicht zugespitzt ist.

Der geschlechtsreife Wurm lebt im Bindegewebe und wandert in ihm hin und her. An Körperstellen, die mit Wasser am ehesten in Berührung kommen, durchbricht schließlich der völlig ausgereifte Wurm die Haut, um seine Embryonen in großer Zahl nach außen zu entleeren. Bevorzugte Durchbruchsstellen sind demnach die Füße (in etwa 60% der Fälle) oder die unteren Gliedmaßen überhaupt (in etwa 92% der Fälle). Bei Wäscherinnen werden häufig auch die Hände und Vorderarme, bei Wasserträgern Rücken oder Kopf befallen, die mit den nassen Wassergefäßen benetzt werden. Es bildet sich an jenen Stellen, ohne daß besondere Anzeichen vorhergehen, eine gerötete erhabene Pustel, die nach wenigen Tagen aufbricht und dann wie ein kleines Geschwür aussieht. Im Grunde des Geschwüres wird der Wurm sichtbar und entleert, wenn kaltes Wasser aufgeträufelt wird, ein milchiges Sekret, das von Mikrofilarien wimmelt. Bei der Mehrzahl der Kranken kommt es nur zum Durchbruch eines

Wurmes; es sind aber auch Fälle beobachtet worden, bei denen in kurzer Zeit mehrere, im ganzen bis zu 50 Würmern festzustellen waren. In der Zeit des Durchbruches treten mitunter Urtikaria. Fieber und sonstige mehr oder weniger schwere Allgemeinerscheinungen auf. die sich aber bald nach der Entleerung der Würmer verlieren. Die Durchbruchsstellen der Haut vereitern häufig und führen zur Bildung von tiefgehenden Abszessen, die nicht selten eine tödliche Allgemeinerkrankung zur Folge haben.

Übertragung.

Die Larven gelangen beim Baden oder Wasserholen in das Wasser, indem sie sich längere Zeit lebend erhalten. Im Wasser werden sie von bestimmten, in fast allen oberflächlichen Süßwasseransammlungen vorkommenden kleinsten Wasserkrebsen (Zyklopsarten) aufgenommen, in denen sie sich weiterentwickeln (*Fedtschenko*). Dadurch, daß diese Zyklopsarten mit dem Trinkwasser in den Magen des Menschen gelangen, erfolgt die Infektion. Im Magen des Menschen werden die Krebschen durch die Salzsäure des Magensaftes aufgelöst; die resistenten Würmchen treten dann in die Körpergewebe ein, wo die Befruchtung stattfindet. Die Männchen gehen anscheinend bald danach zugrunde. Die Zeit von der Infektion des Menschen durch das infizierte Wasser bis zur Ausstoßung der Mikrofilarien aus der Haut dauert annähernd 1 Jahr. Diese Tatsache ist nach *Fülleborn* auf eine natürliche Anpassung der Parasiten an die Benutzung des Wassers durch die Menschen (Trinken, Baden usw.) zurückzuführen, die ja in den Tropen weit mehr als bei uns in den Jahreszeiten sehr verschieden ist.

Nach den neueren Untersuchungsergebnissen müssen wir annehmen, daß die Entwicklung der Larven im Zyklops, die etwa auf 5 Wochen veranschlagt wird, notwendig ist, und daß der Mensch nur dann infiziert wird, wenn er die bis zu einem bestimmten Entwicklungsgrad vorgeschrittenen Larven mit den Zyklopiden in sich aufnimmt. Andere Wassertiere kommen als Zwischenwirte nicht in Betracht. Die Übertragung der Larven auf den Menschen durch Wasser ohne Einschaltung eines Zwischenwirts ist nach den Untersuchungen *Leipers* nicht wahrscheinlich.

Die Erkrankungen des Menschen durch die Filaria medinensis, die, wie gesagt, sehr unangenehm, langdauernd und infolge der häufigen Sekundärinfektionen mit Lebensgefahr verknüpft sind, lassen sich nur dadurch verhüten, daß die Trinkwasserentnahmestellen vor der Infektion mit den Larven des Wurmes geschützt werden (Anlage einwandfreier Brunnen). Die Abtötung der letzteren unmittelbar bei ihrer Entleerung aus der Haut ist wohl im Einzelfalle durchführbar, aber bei den Eingeborenen in jenen Ländern nicht stets zu erreichen. Die Entfernung der Würmer gelingt bei vorsichtigem Vorgehen oft dadurch, daß man Karbolsäure- oder Sublimatlösung in die fixierten Würmer einspritzt und diese dann allmählich extrahiert. Bei den mit dem Medinawurm behafteten Menschen wird eine ausgesprochene Eosinophilie des Blutes beobachtet.

Außer beim Menschen kommt Dracunculus medinensis bei Hunden, Pferden und Rindern, Affen und verschiedenen Wildarten vor.

Literatur.

Fülleborn, Die Filarien des Menschen. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. 8, 1913. — Münch. med. Wochenschr., 1907. — Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1908, Beihefte 7—9 und 1912, Beiheft 4.

Fülleborn und *Rodenwaldt,* Filarien. *Eulenburgs* Real-Enzyklopädie, 4. Aufl., Bd. 5, Berlin und Wien, Urban & Schwarzenberg, 1908.

Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl., Jena, G. Fischer, 1910.

Looss, Würmer und die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten. *Menses* Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 2, Leipzig, J. A. Barth, 1914.

Rodenwaldt, Die Verteilung der Mikrofilarien im Körper und zur Morphologie der Mikrofilarien. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, 1908, Beiheft 10.

Feldmann, Über Filaria perstans im Bezirk Bukoba. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1905.

Braun, Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 5. Aufl., Würzburg, C. Kabitzsch, 1915.

Seifert, Klinisch-therapeutischer Teil des vorgenannten Werkes. Ebenda, 2. Aufl., 1920.

Kleine, Die Übertragung von Filarien durch Chrysops. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 80, 1915.

76. VORLESUNG.

Bilharziakrankheit.

Ätiologie.

Die Bilharziakrankheit verdankt ihren Namen dem Entdecker des Erregers, dem Kliniker *Bilharz.* Dieser studierte in Ägypten das dort weit verbreitete Leiden und fand 1852, daß es durch Schistosomiden, Würmer aus der Klasse der Trematoden, hervorgerufen wird. Diese Würmer haben im Gegensatz zu den meist hermaphroditischen anderen Klassen getrennte Geschlechter. Für den Menschen kommen als Krankheitserreger besonders in Betracht das **Schistosomum haematobium** oder Bilharzia haematobia der Erreger der **ägyptischen Bilharziose,** und **Schistosomum japonicum,** der Erreger der japanischen **Katayama-Krankheit.** Eine dritte Art, das Schistosomum Mansoni, ist in Amerika und in Ägypten bei Krankheitszuständen gefunden worden, die sich auf den Darmkanal beschränkten.

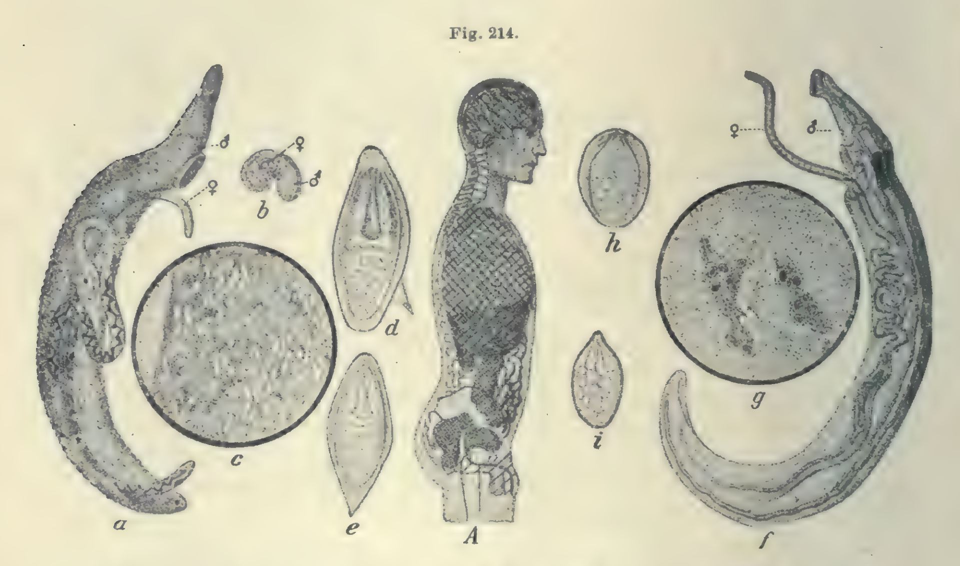
Morphologie und Biologie der Bilharziawürmer.

Die erwachsenen Würmer bewohnen das venöse Blutgefäßsystem. Die Männchen sind nach der Beschreibung von *V. Schilling* etwa 6—12—14 *mm* lang und 0,5—0,7 *mm* dick, die Weibchen haben eine Länge von 10—20 *mm* und eine Dicke von etwa 0,2 *mm.* Beide Geschlechter besitzen einen vorderen, mit einer Mundöffnung versehenen, trichterförmigen Saugnapf und in geringer Entfernung von diesem einen breiteren, als Haftorgan dienenden Bauchsaugnapf. Die Männchen lassen, wenn man sie bei stärkerer Vergrößerung betrachtet, einen an der Bauchseite vom Bauchsaugnapf bis zum Schwanzende hinziehenden Längsspalt erkennen, der durch die bauchwärts eingerollten Seitenkanten des eigentlich flachen Wurmkörpers gebildet wird. Es entsteht dadurch ein geschlitzter Kanal, der Canalis gynaecophorus, in den das Weibchen während der Kopulation ganz oder teilweise auf- und mitgenommen wird (Taf. **114.** *Fig. 1* und Fig. 214). Die Farbe der Würmer ist blaß, weißlich oder schwach rötlich, doch schimmert beim Weibchen besonders der mit rotem, braunem oder schwarzem Blutpigment gefüllte, gezackte Darmkanal stark durch. Die Oberfläche der Würmer ist, abgesehen von dem kurzen, bis zum Bauchsaugnapf reichenden Vorderkörper, rauh, mit Wärzchen und an der Innenfläche der Saugnäpfe, an der Bauchseite und den eingeschlagenen

Seitenkanten des Männchens und an dem Hinterende des Weibchens mit feinen stacheligen Härchen bedeckt, die das Haften der Würmer aneinander und an der Venenwand erleichtern.

Von den inneren Organen ist nur der Darmkanal leicht erkennbar. Er beginnt am vorderen Saugnapf mit einem kurzen Ösophagus und teilt sich in der Höhe des Bauchsaugnapfes in zwei Schenkel, die sich später wieder vereinigen, um in der Nähe des Schwanzendes blind zu endigen. Die Geschlechtsorgane münden dicht unterhalb des Bauchsaugnapfes und bestehen beim Männchen aus traubenartig an einem Sammelkanal liegenden Hodenbläschen, beim Weibchen aus einem langen kanalartigen Uterus, der sich nach dem Hinterende zu in einem spindeligen,

Fig. 214.



a—e Schistosomum haematobium: *a* kopuliertes Paar; *b* Querschnitt desselben; *c* Eiinfarzierung der Blasenwand; *d* bauchstachliges Ei; *e* endstachliges Ei. — *f—i* Schistosomum japonicum; *f* kopuliertes Paar; *g* Eiinfarzierung in der Leber; *h* stachelloses Ei; *i* Ei mit Kopfansatz.

A Verteilung im Körper: ////// Gebiet des Sch. haematobium, \\\\\\ des Sch. japonicum, XXX beider Arten. (Nach *Fülleborn*.)

dorsalwärts etwas weiteren Eibildungsraum (Ootyp) verbreitert; vom Schwanzende her münden hier die vereinigten Ausführungsgänge des Dotterganges und des schlauchförmigen Eierstockes, die getrennt im hinteren Teile neben dem Darm liegen.

Die Würmer erreichen anscheinend kein sehr hohes Alter. Sie sterben nach den bisherigen Beobachtungen spätestens nach 5 Jahren ab und werden dann ziemlich rasch resorbiert. Es bleiben nur die Eier im Gewebe liegen, die in späteren Stadien oft zu Tausenden die wichtigsten pathologischen Produkte der Krankheit darstellen und zu Krankheitserscheinungen Veranlassung geben (Taf. **114**, *Fig. 2*). Die Würmer stellen, wie *Looss* hervorhebt, nur eine mittelbare Ursache dar. Sie sind meistens nicht mehr am Leben wenn die Kranken ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen, und wirken nur dadurch, daß sie während ihres Lebens eine so große Menge von Eiern produzieren.

Die Eier der Bilharzia haematobia schwanken in ihrer Größe und Form ziemlich erheblich. Die Mehrzahl von ihnen ist spindelförmig und hat einen end- (Bilharzia haematobia) bzw. seitenständigen (Bilharzia Mansoni) Stachel. Man unterscheidet anormale und normale Eier. Als anormale werden solche bezeichnet, die schon vor der eigentlichen Geschlechtstätigkeit infolge einer frühzeitigen Tätigkeit des Dotterstockes gebildet werden. Die normalen Eier werden von den geschlechtsreifen Tieren gebildet, sobald diese zu wandern beginnen oder sich festgesetzt haben. Während bei Bilharzia haematobia die normalen Eier ziemlich gleichförmig und endstachelig sind, sind die anormalen Eier in ihrer Form viel unregelmäßiger. Auch der Stachel oder Dorn ist nicht so regelmäßig gebildet wie bei den normalen, endstacheligen Eiern. Es hängt das nach *Looss* damit zusammen, daß die endstacheligen Eier mit dünner, weicher Schale in den Uterus gelangen und erst dort ihre definitive Gestalt erhalten. Bei der Bilharzia japonica sind die Eier kleiner als bei Schistosomum haematobium und ovaler; sie zeigen nur einen knopfartigen, undeutlichen Stachel oder ein solcher fehlt ganz (Fig. 214). Die Eier können sich nicht aktiv bewegen, sondern werden durch den Blutstrom fortbewegt. Nach *Looss* sollen sich in Darm und Lunge meist normale, in der Leber anormale Eier in größerer Zahl finden. In der Blase kommen sowohl anormale wie endstachelige Eier vor; es überwiegen aber bei weitem die endstacheligen, die deshalb auch in viel größerer Zahl im Urin erscheinen.

Ausführliche Studien über die Bilharzia haematobia sind in Ägypten von *Bilharz*, *Looss*, *Kartulis*, *Leiper*, *Ferguson*, *Madden* und *Fairley*, in Südafrika von *Symmers* und *Turner* angestellt und haben neben wertvollen morphologischen Studien über die Form der Eier und Embryonen wichtige Ergebnisse über die Biologie der Würmer und damit Anhaltspunkte für die Bekämpfung der Krankheit geliefert. Ebenso haben die Experimente, die *Fairley* an Affen durchführte, unsere Kenntnisse von den Folgeerscheinungen der Infektion nach manchen Richtungen erweitert.

Wenn die Eier im menschlichen Körper aus irgend einem Grunde zertrümmert werden, z. B. durch Druck der Eischale, die ja gelegentlich verkalken kann, so bleiben sie in den Geweben ruhig liegen. Werden die Eier aber mit dem Urin oder Kot in Wasser entleert, so entfalten sie lebhafte Lebensäußerungen. Nach den Untersuchungen von *Fairley* u. a. entwickelt sich im Wasser aus dem Ei des Bilharziawurmes ein bewimpertes Mirazidium, das sich im Verlauf von etwa 48 Stunden in den Weichteilen, der Leber und den Verdauungsdrüsen gewisser Süßwasserschnecken, die als Zwischenwirte dienen — bei Bilharzia haematobia: Bullinus sp. contortus oder Dybowski, bei Bilharzia Mansoni Planorbis Boissyi —, festsetzt. Dort bildet es Sporozysten, aus denen die Zerkarien entstehen. Diese werden periodisch ins Wasser abgegeben und dringen dann innerhalb 48 Stunden in ihren definitiven Wirt, den Menschen, ein. Werden die Mirazidien nicht von Schnecken aufgenommen, so gehen sie in reinem Wasser schon nach wenigen Tagen zugrunde; sie sind überhaupt sehr empfindlich gegen alle möglichen physikalischen und chemischen Einflüsse. Sie zerfallen dann unter Bildung von Kugeln,

die aber nicht entwicklungsfähige Formen der Mirazidien oder etwa Sporozyten darstellen, sondern Zerfallsprodukte sind. Gelangen lebende Eier aus Harn oder Fäzes nicht in Wasser, so pflegen die Mirazidien nicht auszuschlüpfen, sondern sie sterben schon nach wenigen Stunden ab (z. B. im Urin, der ruhig stehen gelassen wird).

Übertragung.

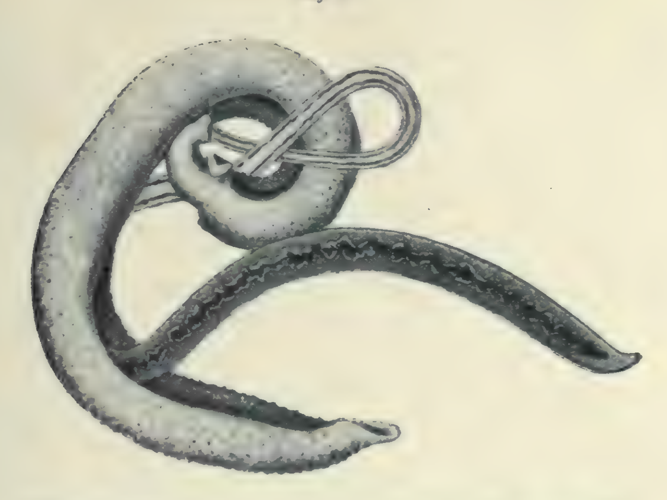
Die **Übertragungsweise** ist noch nicht völlig geklärt. Es sind zwei Theorien aufgestellt worden, die sich aber wahrscheinlich gegenseitig nicht ausschließen, sondern ergänzen. Die eine ist die Trinkwassertheorie, bei der angenommen wird, daß die jungen Mirazidien entweder direkt oder durch Vermittlung von im Wasser vorkommenden Tieren (Insekten, Krebsen oder Fischen) in den Darm des Menschen kommen und von dort in die Blutgefäße eindringen, wo sie sich dann weiter zum geschlechtsreifen Tier entwickeln. Nach der anderen Auffassung kann aber auch eine Übertragung durch die Haut stattfinden. Diese Theorie ist namentlich von *Looss* aufgestellt worden. Sie konnte allerdings bei der ägyptischen Bilharziosis experimentell nicht gestützt werden, denn der bei ihr nachgewiesene Wurm kommt nur beim Menschen vor und läßt sich auf keine Tierart, auch nicht auf Affen, übertragen. Dagegen ergaben Versuche mit der Bilharzia japonica, die auch bei Hunden, Katzen, Rindern und Pferden vorkommt, daß die Eintrittspforte dieses Wurmes nicht der Darm ist, sondern die Haut. *Katsurada* und *Haschegawa* haben durch Benetzen der Haut mit infiziertem Wasser junge Hunde und Katzen, *Fujinami* und *Nakamura* Kälber infizieren können, während die Tränkung mit gleichem Wasser zu keinem Resultate führte. *Matsuura* hat sich auch selbst dadurch infiziert, daß er seine Extremität eine Zeit lang in Wasser tauchte, das Bilharziamirazidien enthielt. Es scheint demnach bewiesen zu sein, daß die Bilharziakrankheit, in ähnlicher Weise wie die Ankylostomainfektion, auch durch die unverletzte Haut auf gesunde Menschen übertragen werden kann.

Die Zerkarien der Bilharzia haematobia gelangen schließlich in die Leber, wo sie geschlechtsreif werden und sich kopulieren. Dann wandern sie zum Portalkreislauf und legen ihre Eier in den kleinen Venen der Eingeweide, mit Vorliebe in den Blasenvenen, ab. Die Zerkarien der Bilharzia Mansoni deponieren ihre Eier im Gegensatz hierzu besonders in den kleinen Venen des Kolons und Rektums.

Verbreitung.

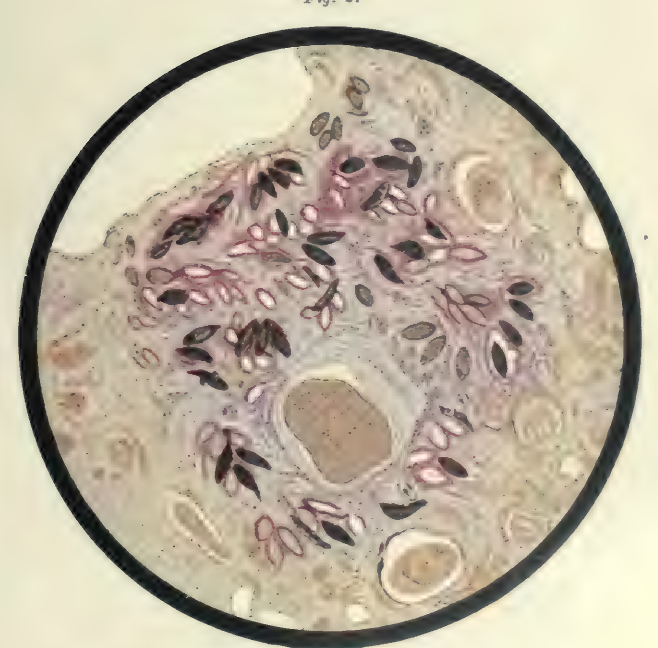
Die Bilharziakrankheit hat vor allen Dingen zwei große Verbreitungszentren, Ostasien und Afrika. In ersterem ist China, Japan und höchstwahrscheinlich auch Persien stark verseucht, in Afrika besonders das Niltal. In Ägypten kam schon in der 20. Dynastie, im Jahre 1250—1000 v. Chr., Bilharzia vor, wie *Ruffer* in Schnitten durch die Nieren von Mumien nachweisen konnte, in denen er verkalkte Bilharziaeier fand. Unter der 13 Millionen zählenden Bevölkerung dieses Landes sind 60—87% mit einer oder beiden dort vorkommenden Parasitenarten infiziert *(Tsykalus)*; etwa 10% aller Einwohner sterben an den Folgezuständen der Bilharziakrankheit *(Madden)*. Auch in Südafrika, namentlich im Kap-

Fig. 1.



Bilharzia haemotobia. Ganz erwachsenes Pärchen in copula. Der Kopf des ♂ ist im Canalis gynaecophorus des ♀ verborgen.
Etwa 18fache Vergrößerung. (Nach *Kartulis.*)

Fig. 2.



Schnitt aus einer Schrumpfniere mit Bilharziaeiern und 2 Kalkablagerungen im erkrankten Gewebe.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.



land und in Natal, wo 1864 schon *Harley* Bilharziaformen fand, ist die Krankheit im Gegensatz zur ostafrikanischen Küste in den Flußniederungen verbreitet *(G. Turner)*.

Im klinischen Verlauf der Erkrankung lassen sich zwei scharf getrennte Stadien unterscheiden. Das erste, sog. toxaemische Stadium beginnt etwa 4—10 Wochen nach der Infektion und ist durch Fieber, Bronchitis, Urtikaria, Leibschmerzen, Leber- und Milzschwellung sowie Eosinophilie des Blutes charakterisiert; im Stuhl lassen sich die Eier des Erregers nachweisen. In dem viel später, mitunter erst nach Jahren einsetzenden zweiten Stadium der lokalisierten Bilharziose stehen Krankheitserscheinungen der Blase (bei Bilharzia haematobia) bzw. des Verdauungstraktus (bei Bilharzia Mansoni) im Vordergrunde des klinischen Bildes.

Obduktionsbefunde.

Die **pathologisch-anatomischen Veränderungen** werden, wie gesagt, fast ausschließlich durch die Eier der Parasiten hervorgerufen, während die Würmer, die in den Blutgefäßen leben, an den Organveränderungen sehr wenig beteiligt sind. Die erwachsenen Würmer kommen zuweilen in sehr großen Mengen in den Unterleibsvenen vor. Sie sitzen hauptsächlich in der Pfortader, wo *Kartulis* bei einem Bilharziakranken allein deren 600 fand, und in den unteren Bauch- und den Mesenterialvenen. Die Gefäße werden infolge der Ansiedlung der Parasiten zum Teil thrombosiert und varikös erweitert. In der Blase, im Darm und in den weiblichen Genitalien führt die Wanderung der Eier zu starken Veränderungen. Sekundär kommt es dann auch, namentlich infolge Veränderungen an der Blase, zu Erweiterungen und Erkrankungen der Ureteren und Nieren.

In der Blase wird zunächst gewöhnlich eine Entzündung beobachtet. An einzelnen Stellen, wo sich die Eier in größerer Menge unter dem intakten Epithel angehäuft haben, finden sich kleine Bläschen. In der Umgegend solcher Eiansiedlungen entstehen großzellige Gewebsinfiltrationen. Die Eier fangen nach einiger Zeit an, sich mit Kalk zu imprägnieren, wodurch der Eindruck einer Kalkschicht in der Blasenwand hervorgerufen wird. In der Blasenschleimhaut kommt es dann zur Entstehung von kleinen und großen Knötchen, Warzen und Polypen. Es handelt sich um Granulationstumoren, durch die die ganze Blasenwand bis zu 5 oder 6 *cm* verdickt werden kann. In den späteren Stadien der Erkrankung schrumpft die Blase. Als ein Folgezustand der Infektion ist vor allen Dingen die Entstehung von Blasensteinen und Karzinomen zu erwähnen. Sekundär entstehen nicht selten infolge der in der Blase vorkommenden Steine Zystitis und Pyelozystitis, Pyelitis, Nephritis und Nephrolithiasis. Greift die Erkrankung der Blase auf die Urethra über, so bilden sich oft Fisteln und perineale Abszesse. Die Fisteln gehen, wie *Kartulis* hervorhebt, fast immer vom Bulbus der Urethra aus.

Finden sich die Bilharziawürmer in den Darmvenen, so sind die Krankheitsprozesse ganz ähnlich, wie wir sie für die

Blase geschildert haben. Es kommt auch hier zu kleinzelliger Infiltration an den Stellen, an denen die Eier abgelegt sind. Das Darmepithel wuchert, und es entstehen Papillome der Darmschleimhaut, die entweder gestielt oder flach sind. Namentlich in der Pars sigmoidea des Dickdarms finden sich häufig gestielte Polypen als Folge der Bilharziainfektion. Beim Weibe werden nicht selten Erkrankungen der Genitalien in Form polypöser Wucherungen beobachtet.

Von der Pfortader aus gelangen die Eier der Würmer in die Leber, wo es zu einer Vergrößerung des Organs und zu interstitieller Hepatitis kommt. Es ist indessen noch fraglich, inwieweit diese Veränderungen direkt auf den Bilharziaprozeß zurückzuführen sind. In der Milz, im Pankreas und in den Mesenterialdrüsen können ebenfalls Funktionsstörungen entstehen, doch stehen diese im allgemeinen klinisch und anatomisch hinter den anderen Krankheitserscheinungen zurück.

In der Lunge wurden sehr häufig Eier, die durch den Blutstrom dorthin gelangt sind, gefunden. *Turner* wies sie bei 80% der Bilharziafälle, die zur Obduktion gelangten, nach. Es kann dann zur Bildung von kleinen metastatischen Abszessen kommen.

Bei der Bilharzia der Haut findet man starke Verdickungen um die Entzündungsherde, die zu Fistelbildung führen; in der Nähe der Ausführungsgänge der Fisteln bilden sich häufig Hautfibrome.

Bei der japanischen Bilharziakrankheit, die in Japan und China sehr verbreitet ist, finden sich die Eier nur in den Darmentleerungen, dagegen nicht im Harn, wie bei der afrikanischen Form. Dementsprechend sind auch pathologisch-anatomische Veränderungen nur im Darm nachweisbar. Die Eier werden durch den Blut- und Säftestrom weit in der Leber verbreitet. Es entsteht dann Aszites und Ikterus. Die Kranken gehen sehr häufig infolge von Darmblutungen an Anämie und Erschöpfung zugrunde.

Viele Eier sterben in den Geweben ab und werden dann mit Kalksalz imprägniert. Verkalkte Eier haben ein grauweißliches Aussehen und werden viel weniger mit den Sekreten der Bilharziakrankheit ausgeschieden, offenbar weil sie viel schwerer durch den Blut- und Lymphstrom in die Lumina der Ausführungsgänge fortgeschwemmt werden.

Krankheitsverlauf.

Der **Verlauf** der Bilharzia ist sehr chronisch. Die Krankheit führt in einer großen Zahl der Fälle direkt oder indirekt durch die schweren Veränderungen namentlich an Darm und Nieren zum Tode, kann aber auch ausheilen. Ihre Hauptsymptome sind das Auftreten von Blut im Urin und die Erscheinungen von seiten des Rektums. Das Harnlassen ist sehr schmerzhaft und von starkem Brennen und Jucken in der Harnröhre begleitet. Der Harn ist trüb, die Kranken fühlen sich außerordentlich angegriffen. Es kommt oft zu großen Blutverlusten. Ist das Rektum ergriffen, so besteht Stuhldrang und es geht Blut und Schleim ab, ganz ähnlich wie bei der Dysenterie. Bei der

ägyptischen Bilharzia fehlen stärkere Erscheinungen von seiten der Leber. Appendicitis wird als Folge der Bilharzia fast nie beobachtet. Die Erkrankung der übrigen Organe führt, mit Ausnahme der sekundären Nierenerkrankungen, kaum zu ernsteren Folgeerscheinungen. Charakteristisch ist dagegen die Blutveränderung. Sie besteht, wie *Douglas* und *Harley* fanden, in starker Eosinophilie, wobei die polynukleären Leukozyten an Zahl stark herabgesetzt sind. *Kautzky* wies nach, daß der Hämoglobingehalt sich verringert, ohne daß die Blutkörperchen an Zahl abnehmen.

Diagnose.

Die **Diagnose** der Erkrankung stützt sich wesentlich auf die Untersuchung von Urin und Stuhl, in denen die Bilharziaeier leicht nachzuweisen sind. Komplementbindungsversuche mit einem aus den Lebern infizierter Schnecken hergestellten alkoholischen Extrakt als Antigen und aktivem Patientenserum ergaben nach *Fairley* in frischen und chronischen Fällen angeblich 74—88% positive Resultate, während das Serum von Syphilitikern und anderen Erkrankungsfällen stets negativ reagierte. Die Stärke der Komplementbindung und der Eosinophilie gingen parallel. Eine Differentialdiagnose zwischen Bilharzia haematobia und Bilharzia Mansoni war durch die Komplementbindung nicht möglich; es handelt sich also um eine Gruppenreaktion.

Therapie.

Eine **ätiologische Therapie** der Bilharziainfektion läßt sich nach neueren Erfahrungen anscheinend durch Injektionen von Emetin (8—10 Tage lang je 0,1—0,12 *g*) erreichen. *Tsykalas* berichtet, daß er durch diese Behandlung von über 2000 Kranken mehr als 90% dauernd geheilt habe. Das Mittel soll nicht nur auf die Würmer wirken, sondern auch die in den Eiern eingeschlossenen Embryonen abtöten. Extractum filicis hat keinen Einfluß. Die Behandlung der Folgezustände ist symptomatisch oder chirurgisch. In letzterem Falle besteht sie hauptsächlich in der Entfernung von Blasensteinen, Beseitigung von Harnfisteln, Eröffnung von Abszessen und Beseitigung der Tumoren der Blase und des Darmes.

Prophylaxe.

Die **Prophylaxe** der Krankheit stößt noch auf große Schwierigkeiten, namentlich im Niltal, in dem sie so ausgebreitet ist. Dort wird während der Regenzeit das überschwemmte Land in weitestem Umfange infiziert und die Landbevölkerung, die ohne Schutz durch Kleidung und Schuhwerk im Wasser oder feuchten Boden arbeitet, stets einer großen Infektionsgefahr ausgesetzt. Die Grundsätze, die für die Verhütung spezifischer Infektionskrankheiten wirksam sind, müßten natürlich auch hier Anwendung finden. Wenn die infizierten Personen gezwungen werden könnten, Urin und Fäzes zu desinfizieren oder in eine gute Kanalisation abzuführen, müßten mit der Zeit die Neuerkrankungen verschwinden.

Literatur.

Looss u. *Kartulis*, Die Bilharziakrankheit. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 8, 1913.

Bilharz, Distomum haematobium und sein Verhältnis zu gewissen Veränderungen der menschlichen Harnorgane. Wiener med. Wochenschr., 1856.

Ebstein, Die Harnblase bei der Bilharziakrankheit. Leipzig, Grumbach, 1909.

Kartulis, Über das Vorkommen der Eier des Distomum haematobium. *Virchows* Archiv, Bd. 99 (1885) und Bd. 152 (1898).

Katsurada, Schistosomum japonicum. Ann. Zool. Japon., Tokyo 1904.

Katsurada u. *Haschegawa*, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 53, 1910.

Looss, Würmer und die von ihnen hervorgerufenen Erkrankungen. *Menses* Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 2, 1914.

V. Schilling, Tropenkrankheiten. Spezielle Pathol. u. Therapie innerer Krankheiten, herausgegeben von *Kraus* und *Brugsch*, Bd. 2, 1915.

Fairley, A comparative study of experim. bilharziosis in monkeys contrasted with the hitherto described lesions in man. Journ. of pathol. a. bakter., Bd. 23, 1920.

— Egyptian Bilharziosis: Its recent pathology, symptomatology and treatment. Proc. Roy. Soc. of Med., Bd. 13, 1920.

Martin Mayer, Behandlung der Bilharziakrankheit mit Emetin. Münchener med. Wochenschr., 1918.

Tsykalas, Neue Wege in der Behandlung der Bilharziakrankheit in Ägypten. Wiener klin. Wochenschr., 1921.

Sachregister.

Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.

A.

B.

C.

D.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

Y.

Z.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.





